FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N° 752

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean ROUSERE

né le 10 Septembre 1932 à GRAVELINES (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le : 1960

ANEMIES HEMOLYTIQUES A AUTO-ANTICORPS SYMPTOMATIQUES DE LYMPHOMES MALINS

Président : Mr. MARCHAL, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean ROUSERE

né le 10 Septembre 1932 à GRAVELINES (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le :

ANEMIES HEMOLYTIQUES A AUTO-ANTICORPS SYMPTOMATIQUES DE LYMPHOMES MALINS

Président : Mr. MARCHAL, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

18-1-60

18-1-60

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR . . . . . **Jean VERNE.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
» (Prof[r] à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	QUÉNU (J.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Laribolsière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Laribolsière)	SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
— — (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.), pr. s. ch.
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN

	MM.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A.), pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	BOUDIN (G.) CONTE (M.) DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) TURIAF (J.)

	MM.
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mlle HURÉ (A.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.,), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considerées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents,

A ma grand-mère, in mèmoriam

A ma femme,

A ma fille,

A ma famille,

A ma belle-famille,

A mes amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538122_0028

A Monsieur le Professeur G. MARCHAL,

Professeur de clinique Hématologique
Médecin des Hôpitaux.

Qui m'a fait le grand honneur de
présider cette thèse,

En témoignage de ma reconnaissance,
et de mon profond respect.

A mon Maitre, Monsieur le Docteur Jacques BOUSSER,

Médecin des Hôpitaux,
Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris.

Qui m'a inspiré le sujet de ce travail et m'a sans cesse guidé de ses précieux conseils,

Qu'il trouve ici l'assurance de mon extrême gratitude et de tout mon dévouement.

A Monsieur le Docteur Daniel CHRISTOL

Professeur Agrégé à la Faculté

En remerciement pour son aide
dans la partie anatomo-pathologique
de ce travail.

A mes Maitres dans les Hôpitaux,

Monsieur le Professeur J. QUENU

Monsieur le Professeur Agrégé P. ABOULKER

Monsieur le Docteur J. LEREBOULLET

Monsieur le Docteur J. CELICE

Monsieur le Docteur J. BOUSSER

Monsieur le Professeur Agrégé R. JOSEPH

INTRODUCTION

Les anémies hémolytiques immunologiques ont fait l'objet de nombreuses études au cours de la dernière décade.

A côté de celles dont l'origine est inconnue et qui sont dites idiopathiques s'individualisent des anémies hémolytiques symptomatiques de maladies variées où les hémopathies malignes ont une place de choix. Parmi ces dernières nous avons retenu les anémies hémolytiques des lymphomes malins considérées comme les plus fréquentes étant entendu que le terme lymphome doit être pris en son sens le plus large, c'est-à-dire :

- Leucose lymphoïde chronique
- Maladie de Hodgkin
- Lymphosarcome
- Réticulosarcome
- et autres maladies de Brill Symmers.

Nous rapportons ici 16 observations de ce type à propos desquelles nous tenterons de dégager les principales caractéristiques et les acquisitions récentes du curieux syndrome immuno-hémolytique des lymphomes malins.

Nous procéderons dans l'ordre suivant :

A - Après un court rappel historique et descriptif

B - Nous établirons les résultats fournis par l'étude des observations en les comparant aux travaux antérieurs effectués sur le même sujet.

C - Une étude critique des différents symptômes de l'hémolyse sera ensuite faite avant d'en envisager la place dans le cadre de l'anémie des lymphomes malins.

Nous terminerons enfin par :

D - La physiopathologie

E - Et l'étude du traitement.

HISTORIQUE

Les premiers travaux concernant les ictères hémolytiques furent l'oeuvre de l'Ecole française avec Widal Abrami, Brûlé en 1908, (42) et Chauffard en 1909.

Pourtant dès 1906 PAPPENHEIM (35 bis) avait signalé au cours des leucoses lymphoïdes chroniques la possibilité d'anémie hémolytique provoquée par les toxines hémolytiques du tissu malin, mais ce sont Paschkis (30) et HOLLER (24) qui rapportèrent les premiers cas d'anémie hémolytique associée à une leucose lymphoïde chronique et à une maladie de Hodgkin en 1927.

L'étude générale des ictères hémolytiques acquis fut reprise en 1940 par DAMESHEK et SCHWARTZ (13) mais le mérite d'en prouver l'origine immunologique revint à BOORMAN DODD et LOUTIT (4) qui par l'emploi du test de COOMBS, MOURANT et RACE mirent en évidence l'existence d'anticorps dirigés contre les propres hématies du malade. Depuis cette date les recherches se sont faites dans 3 directions principales.

- Etude des auto-anticorps = détection, nature et modalités d'action

- Etude de l'érythropoïèse, de la durée de vie des hématies, de l'hémolyse et de siège à l'aide de méthode récente employant les isotopes radioactifs.

- Etude enfin de la physiopathologie de l'immuno-hémolyse.

A - RAPPEL DESCRIPTIF

L Episode hémolytique et assez facile à schématiser.

Le début est variable.

- soit aigu avec asthénie intense, vertiges il peut même revêtir un aspect pseudo-hémorragique et on a signalé des formes comateuses d'emblée.

- soit subaigu progressif et le malade est amené à consulter par la fatigue la dyspnée d'effort et la pâleur qui s'installent progressivement, auxquelles s'associe souvent une fébricule autour de 38°.

Le tableau clinique au complet est dominé par :

. la pâleur
. l'ictère
. la splénomégalie

La pâleur est le plus souvent intense traduisant une anémie importante. Elle s'accompagne alors d'un cortège fonctionnel fait de troubles digestifs, de lipothymies ou de retentissement cardiaque.

A l'opposé, l'ictère n'est jamais très marqué

Quand il est étendu aux muqueuses et à la peau, il réalise avec la pâleur qui le délave encore une teinte jaune pâle qualifiée de "teint hémolytique" qui est en effet très caractéristique.

Le plus souvent il reste localisé aux muqueuses réalisant un simple subictère conjonctival.

C'est de plus un ictère dissocié. Les selles sont normales et les urines ont une teinte particulière, orangées ou ambrées : elles n'ont en tout cas jamais la couleur bière brune des ictères par hépatite ou par rétention.

La splénomégalie est constante :

De taille variable elle est parfois très volumineuse descendant alors dans la fosse iliaque gauche.

Ailleurs plus discrète voire simplement relevée par la percussion, il est de bonne règle dans ces cas, de la rechercher toujours par

l'examen radiographique.

Elle s'accompagne volontiers d'une discrète hépatomégalie.

L'Etude hématologique revêt une importance capitale pour préciser les caractères de l'anémie.

En règle importante au-dessous de 2 500 000 hématies [+] elle peut être beaucoup plus intense et des chiffres inférieurs à 1 000 000 ne sont pas rares. C'est une anémie normochrome et surtout macrocytaire: l'augmentation du volume moyen des hématies est due à la présence de formes jeunes, de la lignée rouge.

En effet la réticulocytose supérieure à 5 % constitue sans doute le meilleur stigmate de l'hémolyse. En outre il existe souvent une ERYTHROBLASTOSE traduisant la réponse médullaire à l'hémolyse. Bien que fréquente la SPHEROCYTOSE n'est pas constante. En tout cas elle n'atteint jamais la netteté de celle que l'on observe dans la microsphérocytose congénitale. Ces sphérocytes représentent un stade préhémolytique de l'hématie en voie de lyse.

Toutes ces hématies de diamètre modifié peuvent lorsqu'elles sont en nombre notable, entrainer des modifications de la courbe de PRICE-JONES.

L'étude de la résistance globulaire la montre parfois diminuée.

La mesure la plus fréquente est celle de la résistance osmotique aux solution hypotoniques : elle est rarement abaissée de façon nette.

L'étude de la résistance mécanique des hématies n'apporte pas de renseignements plus précis.

Par contre le temps d'hémolyse à l'étuve serait toujours réduit (CAROLI)

En fait toutes ces mesures n'apportent pas de renseignements importants et sont de peu d'importance pratique.

(+) Il est entendu que les chiffres globulaires sont fournis par millimètre cube.

La formule blanche n'est généralement pas modifiée et les leucocytes sont en nombre normal ou à peine augmenté. On a cependant signalé des leucopénies.

Quant aux plaquettes leur nombre est normal. Il est rare qu'il soit diminué en proportion notable.

Nous verrons en fait que le nombre des leucocytes et des plaquettes peut être très perturbé par l'hémopathie maligne génératrice du syndrome hémolytique.

L'examen de la moelle osseuse prélevée par ponction sternale révèle une érythroblastose qui peut s'élever jusqu'à 50 %. D'autant plus caractéristique que l'anémie est intense, cette érythroblastose témoigne du bon état fonctionnel de la moelle osseuse qui réagit à la déperdition globulaire crée par l'hémolyse.

L'Etude biologique porte sur les différents métabolites libérés par la destruction des hématies, c'est-à-dire avant tout, l'hémoglobine et le fer.

On sait que le catabolisme de l'hémoglobine a été relativement éclairci au cours de ces dernières années :

L'HEME de l'hémoglobine libérée par l'hémolyse est transformée par les cellules du système réticulo-endothélial en bilirubine indirecte ou libre. Celle-ci qui est uniquement soluble dans les solvants organiques subit au niveau du parenchyme hépatique une glucuro-conjugaison qui la transforme en bilirubine directe mono et diglucuro-conjuguée. Cette dernière est rejetée avec la bile dans l'intestin où certaines bactéries la transforment en stercobilinogène, évacué sous forme de stercobiline, et en urobilinogène qui est absorbé par la muqueuse intestinale et éliminé par les urines ou repris par le foie.

Au cours des syndrômes hémolytiques certains métabolites sont électivement augmentés.

Le taux de la bilirubine indirecte ou libre est augmenté au delà de 10 mg atteignant parfois des chiffres beaucoup plus élevés de 100 mg et plus. Le taux de la bilirubine directe ou conjuguée reste normal. Il est rarement élevé mais dans ce cas toujours conjointement à celui de la bilirubine libre.

Le stercobilinogène fécal est très augmenté, bien au delà des 100 à 250 milligrammes physiologiques.

Il peut être utile de le rapporter au poids de l'hémoglobine pour calculer l'index hémolytique défini par Dameschek comme la quantité de stercobiline éliminée en 24 h pour 100 mg d'hémoglobine. Sa valeur normale oscille entre 10 et 20.

Dans les urines, l'urobiline est très augmentée dépassant largement les 3 ou 4 mg quotidiens considérés comme normaux ; par contre les sels et les pigments biliaires sont absents.

Enfin dans le sang le taux du fer sérique est augmenté.

Parmi les produits libérés par l'hémolyse, on mesure rarement le taux de l'hémoglobine plasmatique.

Il s'élève parfois au-dessus de 5 mg/100 ml constituant alors un très bon test d'hémolyse.

Par contre l'hémoglobinurie, comme l'hémosidérinurie n'apparaissent que pour des concentrations d'hémoglobine plasmatique beaucoup plus élevées : respectivement 100 à 150 mg pour la première et 20 à 25 mg pour la seconde.

Enfin, à l'étude clinique, hématologique et biologique s'ajoute l'examen immuno-hématologique qui va démontrer l'existence d'auto-anticorps, c'est-à-dire d'anticorps élaborés par l'organisme et dirigés contre ses propres hématies.

Nous donnerons ici un bref rappel des différentes sortes d'anticorps rencontrées au cours des syndromes hémolytiques acquis ainsi que de leurs moyens de détection.

1 - Les agglutinines sont les auto-anticorps les plus fréquents.

Selon leurs caractères sérologiques on les sépare en 2 grandes catégories : complètes et incomplètes.

Les agglutinines complètes sont capables " par simple contact de provoquer directement l'agglutination des hématies porteuses de l'antigène correspondant quel que soit le milieu de dilution" (DAUSSET).

Les agglutinines incomplètes sont incapables de provoquer une telle agglutination en milieu salin. Leur détection repose sur les propriétés suivantes.

- elles se fixent sur les hématies en milieu salin et peuvent alors être mises en évidence

  . par action d'un sérum antiglobuline (test de COOMB$)

  . par suspension en milieu colloïdal (conglutination de Wiener)

- elles provoquent l'agglutination d'hématies ayant subi un traitement préalable par unenzyme protéolytique (trypsnie papaïne ou trypsine)
- une fois fixées sur les hématies elles empêchent celles-ci d'être agglutinées par un anticorps complet de même spécificité (test Bloquant)

Ces 4 tests sont employés pour la détection des agglutinines incomplètes mais selon que l'on recherche les agglutinines fixées sur les hématies ou les agglutinines libres dans le sérum on emploie les tests globulaires "directs" ou les tests sériques dits "indirects".

2 - Les hémolysines sont beaucoup plus rarement rencontrées.

Leur action optima dans certaines conditions de pH et de température se fait en 2 phases de fixation puis de destruction hémolytique de l'hématie qui nécessite la présence de complémemt.

Les Auto-anticorps rencontrés au cours des syndromes hémolytiques des hémopathies malignes se séparent nettement selon l'optimum thermique de leur action, en anticorps chauds et froids.

Les agglutinines froides complètes ont un maximum d'activité à 4° mais leur action s'étend jusqu'à 34° et parfois même 37°.

Leur activité n'est pas augmentée en milieu sérique ou albumineux, à peine élevée par l'emploi d'hématies trypsinisées.

Elles ressemblent beaucoup aux agglutinines froides naturelles encore que la similitude n'ait jamais été prouvée.

Les agglutinines froides incomplètes

ne peuvent être décelées que par le test de Coombs indirect et la présence de complément est indispensable pour leur fixation qui en outre est maxima en pH acide (6, 5 à 7)

Elles ne donnent généralement pas lieu au phénomène de prozone et ne sont pas inhibées par l'adjonction de γ globulines . elles n'ont pas de spécificité.

Les hémolysines froides

ou encore acido-hémolysines froides (en raison de leur activité maxima en milieu acide) accompagnent souvent une agglutinine froide de titre élevé.

Les agglutinines chaudes incomplètes résument presque à elles-seules les auto-anticorps chauds.

Elles se séparent des agglutinines froides :

- par l'existence d'un phénomène de prozone observé avec une antiglobuline puissante : le test de COOMBS est négatif pour les dilutions les plus faibles de cette antiglobuline et devient positif pour des dilution plus fortes.

- par l'inhibition de l'agglutination en présence d'anti-globuline lorsqu'on ajoute une faible quantité de γ globuline.

- jusqu'à ces dernières années il semblait acquis que les agglutinines chaudes n'avaient pas de spécificité de groupe et représentaient des Pan anticorps capables d'agir sur toutes les variétés d'hématies.

En fait à l'heure actuelle, il semble que les agglutinines chaudes aient au moins en partie une certaine spécificité, nous y reviendrons.

Il est d'ailleurs possible que chez le même malade existe un mélange d'anticorps spécifiques et aspécifiques.

Les auto-hémolysines chaudes ne jouent qu'un rôle minime dans les anémies hémolytiques à anticorps chauds et ne sont mises en évidence qu'en employant des hématies déjà fragilisées.

Au cours des anémies hémolytiques immunologiques les résultats de la recherche d'anticorps sont variables avec le stade évolutif .

En période hémolytique intense les tests globulaires sont généralement positifs aussi bien le test de COOMBS que celui de l'agglutination en milieu albumineux ou après action de la trypsine; les tests sériques par contre sont moins constamment positifs.

En période de rémission le test de COOMBS direct devient parfois négatif en même temps que les autres tests globulaires. Les tests sériques se négativent beaucoup plus facilement.

Telles sont les principales caractéristiques cliniques biologiques et immunologiques des anémies hémolytiques à auto-anticorps. Mais on ne saurait être complet sans y ajouter celles qui ont été fournies par l'étude de la durée de vie des hématies et par l'emploi de techniques récentes utilisant les isotopes radioactifs.

Déjà l'épreuve séro-immunologique d'ASHBY avait permis une mesure précise de la durée de vie des globules rouges que BERLIN (2) avait employée chez les leucémiques. La durée de vie moyenne du globule rouge étant de 120 jours, on conçoit que cette méthode ne soit guère utilisée en pratique courante en raison de la longueur du délai d'observation.

L'exploration au fer et surtout au chrome radioactifs sont les méthodes habituellement employées aujourd'hui. Elles consistent après introduction intraveineuse de l'isotope radioactif à mesurer la radioactivité d'échantillons de sang prélevés à intervalles réguliers ou encore à pratiquer des "comptages externes" au niveau des os du foie ou de la rate.

Le fer radioactif injecté disparait rapidement du plasma. Chez un sujet normal 50 % du fer injecté (1/2 période) a disparu entre la 60ème et la 80ème minute. Il réapparait à 75 % dans les hématies entre le 6ème et le 12ème jour et à partir de ce moment la courbe de radioactivité globulaire marque un plateau.

On considère comme caractéristique d'une hémolyse la disparition trop rapide du fer plasmatique (témoignant d'une hyperactivité médullaire) avec réapparition trop précoce du fer globulaire qui atteint trop vite un plateau peu élevé.

Les "comptages externes" objectivent une flèche de radioactivité osseuse entre les temps de disparition plasmatique et de réapparition globulaire alors que la courbe de radioactivité splénique reste basse et étale. Au cours des anémies hémolytiques, par contre, le pic de radioactivité osseuse est précoce mais moins élevé, tandis que la courbe de radioactivité splénique s'élève progressivement pour atteindre un niveau trop haut situé.

Le chrome radioactif est injecté après incubation avec les hématies du sujet sur lesquelles il se fixe énergiquement.

La mesure de la radioactivité sanguine montre une courbe décroissant selon une loi exponentielle : elle a diminué de moitié au bout de 32-33 jours, ce délai constituant la demi-vie apparente de l'hématie.

En cas d'hémolyse cette demi-vie apparente est très raccourcie et l'on observe une augmentation de la radioactivité splénique, hépatique, ou des 2 organes à la fois.

Ces études radioactives sont, on le voit, d'une grande importance pour préciser l'existence d'une hémolyse ainsi que son intensité. De plus, leur intérêt est capital dans les indications d'une splénectomie.

B - ETUDE DETAILLEE DES OBSERVATIONS

Nous rapportons maintenant 16 observations d'anémie hémolytique acquise symptomatique de lymphômes malins.

Ces observations ont toutes été recueillies dans le service du Docteur BOUSSER et le syndrome hémolytique a été mis en évidence de façons diverses.

Tantôt la simple notion clinique d'une anémie et d'un ictère détermina les recherches complémentaires, tantôt l'existence d'une réticulocytose sanguine évidente sur la lame incita à rechercher les autres éléments de l'hémolyse.

Souvent d'ailleurs, il n'a été possible de pratiquer que le seul examen immunohématologique, celui-ci affirmant le diagnostic de façon presque absolue dans le cas particulier.

Dans certains cas d'ailleurs, cet examen immunohématologique a été fait de façon systématique.

Aucun des malades n'a bénéficié d'une étude de la durée de vie des hématies. Outre les difficultés et la longueur de cette mesure son importance pratique ne l'a jamais imposée pour les malades de cette série qui se répartissaient de la façon suivante :

- 10 leucoses lymphoïdes chroniques
- 4 maladies de Hodgkin
- 2 réticulo-sarcomes

Nous n'avons retenu que les syndromes hémolytiques francs, cliniques et biologiques, avec réactions immuno-hématologiques ordinairement positives encore que celles-ci puissent être négatives alors que le tableau hémolytique est évident nous en avons 2 exemples :

- 1 leucose lymphoïde chronique (n° 5)
- 1 réticulo-sarcome (n° 8)

Ces deux malades ont pourtant été conservés parce qu'ils offraient un tableau hémolytique très net - l'un d'eux a d'ailleurs été confirmé par l'étude anatomique - qui apparemment ne semblait différer en rien des hémolyses avec examen immunologique positif.

Nous envisagerons l'étude des observations de la façon suivante :

I - Etiologie générale du syndrome hémolytique associé à l'hémopathie maligne

II - Fréquence de cette association

III - Chronologie et circonstances favorisantes

IV - Constatations cliniques

V - Constatations hématologiques

VI - Constatations biologiques

VII - Constatations immunologiques

VIII - Durée de l'évolution

IX - Traitements appliqués et résultats

X - Enfin étude anatomique.

I - ETIOLOGIE GENERALE

Parmi les lymphomes malins, quelques uns seulement se compliquent d'anémie hémolytique et l'on a pu se demander si certaines circonstances étiologiques ne déterminaient pas la complication hémolytique en même temps que l'hémopathie maligne.

En fait il ne semble pas en être ainsi et parmi les 16 malades étudiés aucune remarque particulière n'a été relevée dans l'étude des antécédents éloignés.

L'âge moyen s'établit à :

- 65 ans pour les leucoses lymphoïdes chroniques
- 50 ans pour les réticulo-sarcomes
- 39 ans pour les maladies de Hodgkin

Il est habituel pour les leucoses lymphoïdes chroniques mais pour le réticulo-sarcome et la maladie de Hodgkin, parait plus élevé que lorsque ces maladies ne sont pas compliquées d'hémolyse.

Egalement la répartition selon le sexe (9 hommes pour 7 femmes) montre une légère prépondérance pour le sexe masculin qui est habituelle dans les hémopathies malignes.

II - FREQUENCE ET CIRCONSTANCES FAVORISANTES

La fréquence du syndrome hémolytique doit être précisée à différents niveaux :

- Quel est le pourcentage des lymphomes qui se complique d'anémie hémolytique ?

- Dans le cadre des anémies hémolytiques quelle est la part des hémolyses symptomatiques d'un lymphome malin ?

- Parmi les anémies hémolytiques symptomatiques d'un lymphome malin, quelle est la fréquence exacte de chacune des 3 hémopathies considérées ?

1 - Fréquence de l'hémolyse au cours des lymphomes malins

En ce qui concerne ce premier point on ne relève pas de statistique publiée.

Les chiffres donnés ont été établis dans le service d'hématologie du Docteur BOUSSER depuis l'année 1952, date à partir de laquelle on relève :

- 88 leucémies lymphoïdes chroniques
- 126 maladies de Hodgkin
- 13 réticulo-sarcomes

Il apparait donc que se sont compliqués d'anémie hémolytique :

- 11,3 % des leucoses lymphoïdes chroniques
- 3,1 % des maladies de Hodgkin
- 15,3 % des réticulo-sarcomes

En fait la proportion de lymphomes malins compliqués de syndrome hémolytique est impossible à établir (ROSENTHAL) avec exactitude en raison de la faible fréquence des anémies hémolytiques qui nécessiterait des statistiques beaucoup plus étendues.

2 - Importance des lymphomes malins dans le groupe des anémies hémolytiques immunologiques en général et des anémies hémolytiques symptomatiques en particulier.

Toujours en utilisant le recrutement du service du Docteur BOUSSER, nous avons précisé la fréquence des anémies hémolytiques symptomatiques d'un lymphome malin par rapport à celles qui sont symptomatiques d'autres affections, et à celles qui sont idiopathiques.

Depuis 1952, 27 malades atteints d'anémie hémolytique idiopathique ont été traités, contre 24 atteints d'anémie hémolytique symptomatique d'hémopathies malignes diverses, soit au total 51 malades parmi lesquels les lymphomes malins représentent 31,3 %

DAUSSET (16) dans une statistique publiée en 1959, sur 128 anémies hémolytiques auto-immunes dont 35 symptomatiques relève 23 lymphomes malins, c'est-à-dire environ 17,9 %.

CROSBY (8) dans les mêmes conditions retrouve 16 lymphomes malins soit 28,4 % parmi 57 anémies hémolytiques immunologiques, dont 23 sont symptomatiques.

DACIE (12) par contre, compte seulement :

- 15 lymphomes malins soit 11,4 % sur
- 131 anémies hémolytiques immunologiques dont
- 31 symptomatiques

On voit donc que les chiffres diffèrent dans des proportions importantes s'étageant de 11 à 31 % avec une moyenne d'environ 20 %.

Par contre ces diverses statistiques permettent d'établir que dans le cadre des anémies hémolytiques symptomatiques, la part qui revient aux lymphomes malins est respectivement de 66 % dans notre série, de 65 % pour CROSBY, de 63 % pour DAUSSET et de 48 % pour DACIE. Ces chiffres manquent moins d'homogénéité et ne laissent aucun doute sur la fréquence particulière avec laquelle les lymphomes malins sont rencontrés au cours des hémolyses immunologiques secondaires, contrastant en cela avec les proliférations malignes du système myéloïde.

	Crosby	Dacie	Rosenthal	Dausset	Kyle+	Cas personnels	Total
L.L.C.	7	5	20	12	16	10	70 57 %
Hodgkin	4	2		2	7	4	19 15 %
réticulo-sarcomes lympho-sarcomes	5	8	4	6	4	2	29 24 %
leucose aigue lymphoblastique				1			1
Brill Symmers				2			2
	16	15	14	23	27	16	121

+ Anémies immunologiques et non immunologiques.

3 - Ordre de fréquence dans le groupe des lymphomes malins

En ce qui concerne la fréquence relative de chacune des hémopathies constituant le groupe des lymphomes malins les 16 malades étudiés se répartissent en :

- 10 L.L.C.
- 4 maladies de Hodgkin
- 2 réticulo-sarcomes

Comparativement aux statistiques reproduit dans le tableau ci-dessus les chiffres montrent des divergences. Leur ensemble pourtant précise la fréquence très supérieure de la Leucose lymphoïde chronique par rapport aux sarcomes dont la fréquence est difficile à préciser et varie grandement selon les statistiques. Il semble toutefois que les anémies hémolytiques symptomatiques de sarcomes soient plus fréquentes qu'il n'était classique de le dire et que leur nombre soit pour le moins égal à celui des anémies hémolytiques symptomatiques d'une maladie de Hodgkin.

En regard de ces trois hémopathies, la fréquence des autres n'intervient pratiquement pas.

Au total, il est possible de conclure en disant que parmi les anémies hémolytiques immunologiques symptomatiques, les lymphomes occupent une place prépondérante supérieure à 60 % et que parmi eux la leucose lymphoïde chronique est beaucoup plus fréquente que les sarcomes et la maladie de Hodgkin.

III - CHRONOLOGIE ET CIRCONSTANCES FAVORISANTES

Le syndrome hémolytique apparaît à une période variable de l'hémopathie maligne.

Pour les leucoses lymphoïdes chroniques,

Les 2 maladies furent découvertes simultanément à 3 reprises encore faut-il noter que, dans un cas, le lymphome évoluait déjà depuis 3 ans (n° 3) et que, dans les 2 autres cas, les symptômes du lymphome étaient manifestes et son diagnostic facile.

Le syndrome hémolytique apparait par contre comme une complication du lymphome à 7 reprises, se manifestant 6 mois à 7 ans (moyenne 3 ans) après que le diagnostic de l'hémopathie maligne eut été assuré. C'est dans cette concurrence que certaines circonstances étiologiques se manifestent avec prédilection.

Tout d'abord la radiothérapie localisée, qu'elle soit splénique ou ganglionnaire, est retrouvée 3 fois. Et surtout il faut noter qu'à 9 reprises l'apparaition de l'hémolyse coïncidait avec une poussée évolutive de la leucose lymphoïde chronique, clinique et surtout hématologique.

En regard, les rapports de la maladie de Hodgkin et du syndrome hémolytique sont moins univoques.

- Chez une malade (n° 13) le syndrome hémolytique ouvrit la scène et ayant parfaitement guéri fut considéré pendant 2 ans comme idiopathique : c'est seulement alors que l'hémopathie maligne fit sa preuve.

- Une fois au contraire les 2 affections furent découvertes simultanément, encore est-il probable que la lympho-granulomatose ait débuté longtemps avant (n° 4)

- Enfin à 2 reprises l'hémolyse anormale a compliqué la maladie de Hodgkin et dans les 2 cas on retrouve le rôle favorisant de drogues à propriétés aplasiantes (n° 6) (caryolysine, phénylbutazone) ou celui de la radiothérapie (n° 12).

En ce qui concerne les réticulo-sarcomes les débuts des 2 affections sont très rapprochés : simultanés dans un cas, se suivant à 6 mois dans l'autre cas, où intervient encore le rôle de la radiothérapie ganglionnaire.

Au total, la chronologie du syndrome hémolytique varie avec l'hémopathie considérée.

Au cours des Leucoses lymphoïdes chroniques, il apparait le plus souvent comme une complication tardive contemporaine d'une poussée évolutive leucosique.

Au cours de la maladie de Hodgkin, il survient au début ou au cours de l'évolution.

Dans les lympho-réticulo-sarcomes, il semble coïncider avec le début de l'affection ou le suivre de très près.

De toute façon, le rôle des thérapeutiques à visée aplasique ne paraît pas niable puisqu'il a été retrouvé au total 6 fois sur les 16 malades considérés.

Ces notions paraissent en accord avec celles que nous avons recueillies parmi diverses publications.

ROSENTHAL (39) sur 20 leucoses lymphoïdes chroniques note que :

- 11 fois le syndrome hémolytique a compliqué une leucose qui évoluait en moyenne depuis 33 mois
- le rôle de la radiothérapie est incriminé 7 fois.
- 9 fois les 2 maladies furent découvertes simultanément

KYLE (28) parmi 16 leucoses lymphoïdes chroniques rapporte 5 découvertes simultanées et 11 complications hémolytiques de lymphoses évoluant depuis 28 mois en moyenne.

En ce qui concerne les sarcomes ROSENTHAL (39) et KYLE (28) rapportent chacun le même nombre de débuts simultanés : 3 ; le premier ayant en outre relevé un syndrome hémolytique apparu 6 mois avant le lymphosarcome, le second notant par contre une hémolyse survenue un mois après le début du sarcome.

La maladie de Hodgkin et le syndrome hémolytique ont des rapports chronologiques beaucoup plus variés puisque sur 7 maladies de Hodgkin, KYLE relève :

- 2 anémies hémolytiques survenues longtemps avant la lymphogranulomatose
- 4 débuts simultanés
- 1 hémolyse survenant 2 mois après le début de l'hémopathie maligne.

Ainsi il apparait que,dans un certain nombre de cas,l'anémie hémolytique constitue la seule manifestation d'un lymphome malin et cette anémie hémolytique est alors considérée comme idiopathique. C'est au cours de l'évolution et à un moment d'ailleurs très variable d'un cas à l'autre que l'hémopathie maligne primitive va faire sa preuve et permettra de rectifier le diagnostic.

De tels aspects sont rarissimes au cours des leucoses lymphoïdes chroniques. Nous en rapportons 2 publications (31-27). Il en existe sans doute d'autres, sans que la rareté de cette évolution au cours des leucoses lymphoïdes chroniques puisse être mise en doute.

Ils sont sans doute plus fréquents au cours des sarcomes mais ici il est rare que le processus malin ne fasse pas sa preuve à brève échéance levant ainsi le doute.

Ils revêtent probablement leur fréquence maxima et leur aspect le plus typique au cours de la maladie de Hodgkin. L'évolution peut se faire pendant des mois ou des années sous la forme d'une anémie hémolytique d'apparence idiopathique dont le traitement conduit parfois à la splénectomie.

De tels cas nous l'avons vu ne sont pas rares et en 1952 PARAF (34 bis) en avait déjà regroupé 5 dans la littérature mondiale.

En conclusion de cette étude chronologique on peut admettre que :

- Le syndrome hémolytique apparait le plus souvent comme une complication évolutive de la leucose lymphoïde chronique et que lorsque les 2 affections sont découvertes simultanément le diagnostic de la leucose est en général facile

- l'anémie hémolytique précède, accompagne on suit de très près les sarcomes dont le diagnostic, s'il est parfois difficile, ne laisse pas longtemps place au doute.

Tous les aspects chronologiques sont fréquents entre la maladie de Hodgkin et l'anémie hémolytique. L'évolution sous forme d'hémolyse longtemps isolée n'est pas rare et y revêt son aspect le plus caractéristique et trompeur.

IV - CONSTATATIONS CLINIQUES

Le mode de début de l'épisode hémolytique a été variable et peut se ramener a 3 types.

Dans 1 cas (n° 13) il a été particulièrement brutal, revêtant l'aspect chirurgical d'une hémorragie interne et a conduit à la laparotomie.

Dans 5 cas le début a été très rapide par asthénie intense, dyspnée d'effort conduisant très rapidement le malade à garder le lit.

Les 10 autres malades par contre ont commencé leur maladie de façon très progressive et sont entrés insensiblement dans la période d'état.

Les constatations cliniques qui ont marqué celle-ci sont extrêmement constantes à tel point que l'affection revêt presque toujours le même aspect.

L'ictère a été retrouvé 14 fois sur 16, le plus souvent subictère conjonctival d'ailleurs fréquemment transitoire.

La splénomégalie existait 15 fois sur 16 atteignant fréquemment un volume important. L'exception (n° 6) était constituée par un épisode hémolytique apparu dès les premiers jours du traitement d'une maladie de Hodgkin par corticostéroïdes, caryolysine, phénylbutazone.

L'hépatomégalie a été mise en évidence à 12 reprises.

Les adénopathies du lymphome malin existaient chez 13 malades . Ces tuméfactions ganglionnaires étaient souvent très importantes dans leur extension : 10 fois elles atteignaient pratiquement toutes les chaines ganglionnaires. Leur volume par contre était très variable allant de celui d'une amande à celui d'une orange.

Il ressort de l'étude clinique que l'association d'une splénomégalie et d'adénopathies étendues semble favoriser la complication hémolytique.

Telles sont également les conclusions de Rosenthal et Kyle qui dans les mêmes conditions retrouvent le premier parmi 24 lymphomes malins.

- 20 hépatomégalies
- 24 fois des adénopathies disséminées

et le second sur 27 cas :

- 25 splénomégalies
- 20 hépatomégalies
- 24 fois des adénopathies disséminées

Au total l'existence d'adénosplénomégalie avec hépatomégalie résume presque de façon constante les signes cliniques de la maladie.

Il faut d'ailleurs noter à ce sujet que cette constance de la splénomégalie au cours de l'anémie hémolytique compliquant un lymphome malin s'oppose de façon très nette à l'absence fréquente de cette même splénomégalie lorsque le lymphome malin ne se complique pas d'hémolyse.

Quant à savoir dans quelle mesure la splénomégalie est provoquée par le lymphome ou par l'hémolyse, nous reverrons cette question au chapitre de l'étude anatomique.

RESUME DES DONNEES HEMATOLOGIQUES, BIOLOGIQUES, IMMUNOLOGIQUES

Malades n°	Maladie	GR millions /mm3	GB 1000 /mm3	Plaquettes 1000 /mm3	Retic %	RG g°/oo	Bilirubine Indirecte mg°/oo	Stereobiline mg°/oo	Index hémolytique	Tests Immunologiques	
										Globulaires	Sériques
1	LLC	1,08	52	153	1,22	5,2-3,2	3	-		coombs + Trypsine +	négatifs
2	LLC	2,27	130	46	1	-	-	-		coombs +	négatifs
3	LLC	2,3	124	124	5	4,8-3,2	31	188	20,4	coombs + Albumine + Trypsine +	négatifs
4	Hodgkin	2,3	2,8.	139	12,7	4,8-3,2	-	-		coombs + Albumine Trypsine +	Albumine Trypsine +
5	LLC	1,8	27	200	27	6-3,2	44	230	38,9	négatifs	négatifs
6	Hodgkin	2,5	6,2	236	-	-	-	-		coombs +	Albumine + Trypsine Albumine +
7	LLC	1,4	37	209	8	5,2-3,2	15	-		coombs + Albumine + Trypsine Albumine +	négatifs
8	sarcôme	1,85	9,4	607	7,6	4,4-2,8	-	-		négatifs	négatifs
9	LLC	1,9	10,7	78	16	5,2-3,2	40	95		coombs +	trypsine +
10	LLC	1,9	43,6	245	19	-	-	-		coombs + Albumine Trypsine +	coombs + Albumine +

Malades n°	Maladie	GR millions /mm3	GB 1000 /mm3	Plaquettes /1000 mm3	Retic %	RG g	Bilirubine indirecte mg °/oo	Stereobiline mg°/oo	Index hémolytique	Tests Immunologique	
										Globulaires	Sériques
II	sarcôme	1,5	16,2	139	0,5	4,8-3,2	34	-		coombs	Albumine Trypsine +
12	hodgkin	1,1	7,2	425	0,5	-	10	-		coombs +	négatifs
13	hodgkin	1,1	2,2	II4	8,6	-	-	-		coombs +	coombs +
14	LLC	1,3	128	112	6,7	5,2-3,2	5	-		Albumine + Trypsine +	Trypsine +
15	LLC	1,5	312	-	10	5-3	8	-		coombs + Trypsine +	négatifs
16	LLC	0,9	8	-	-	-	-	-		coombs + Trypsine +	négatifs

V - CONSTATATIONS HEMATOLOGIQUES (Tableau ci-joint)

En ce qui concerne l'étude hématologique :

L'anémie a toujours été intense toujours au-dessous de 2 500 000 globules rouges = 12 malades, d'ailleurs, avaient une anémie au-dessous de 2 000 000

La résistance globulaire a été mesurée 10 fois et s'est montrée diminuée à 5 reprises (l'hémolyse débutant pour des concentrations supérieures à 5 g ‰)

La réticulocytose sanguine a été comptée 14 fois et était augmentée 9 fois ; 4 malades ayant une réticulocytose inférieure à 5 %, une malade ayant une réticulocytose à 5 % qui a été considérée comme limite. Ces résultats ont été, dans certains cas, recoupés avec une étude de la moelle osseuse érythropoïétique. C'est ainsi que deux des malades à réticulocytose normale (n° 11 et 12) avaient une érythroblastose médullaire diminuée en proportion notable et que chez la malade à la réticulocytose limite (n° 3) le chiffre des érythroblastes médullaires atteignait 20 % et n'était donc nullement augmenté.

L'étude de la formule blanche a fourni des données variables.

Il existait 10 fois une leucocytose nette dépassant 10 000 globules blancs + et atteignant parfois des chiffres supérieurs à 100 000. Mais il faut noter que tous ces malades étaient atteints de leucose lymphoïde chronique, sauf un réticulosarcome (n° 11)

Une leucopénie inférieure à 3 000 globules blancs a été rencontrée chez deux malades atteints de maladie de Hodgkin ; chez l'une (n° 4) la leucopénie a persisté, en même temps que l'anémie, mal influencée par le traitement; Chez l'autre (n° 13), elle a disparu en même temps que l'anémie guérissait.

+ Globules blancs et plaquettes sont comptés par millimètre cube.

Les plaquettes ont été chiffrées 15 fois : à 7 reprises une thrombopénie a été mise en évidence (inférieure à 150 000).

Pour 5 malades (n° 2, 3, 11, 14) cette thrombopénie a persisté et parmi ces 5 malades on rencontre 3 décès. Pour les 2 autres, (n° 4 et 13)elle s'associait à une leucopénie et a parfaitement guéri.

Enfin une hyperplaquettose transitoire a été rencontrée (n° 8)

Au total l'étude hématologique permet quelques conclusions :

- d'abord la grande fréquence des leucocytoses chez les malades atteints de leucose lymphoïde chronique (9 fois sur 10) traduisant encore le rôle de la poussée évolutive leucémique.

- L'existence fréquente d'une thrombopénie sans aucun signe clinique hémorragique.

- La possibilité de thromboleucopénies associées à l'anémie. Dans nos deux exemples d'ailleurs, ces thromboleucopénies n'ont pas évolué parallèlement à l'anémie ce qui permet d'éliminer l'existence d'un facteur commun à la diminution des 3 lignées, d'autant qu'il n'existait qu'une seule fois un anticorps antileucocytaire et antiplaquettaire d'origine transfusionnelle (n° 9). Les résultats établis par l'étude hématologique sont comparables à ceux que rapportent les auteurs américains en ce qui concerne la réticulocytose, la formule blanche et les plaquettes.

- La réticulocytose est retrouvée 26 fois sur 27 par KYLE et 20 fois sur 24 par ROSENTHAL qui précise en outre que ces 4 réticulocytopénies étaient dues dans 3 cas à un envahissement lymphocytaire de la moelle et dans le dernier à une urémie terminale.

  CROSBY, par contre, relève parmi 16 malades 10 réticulopénies et leur attribue une fâcheuse valeur pronostique.

- la leucocytose est habituelle également paur KYLE (sauf dans 1 cas, elle est supérieure à 50 000 pour les leucoses lymphoïdes chroniques), pour CROSBY (5 leucoses lymphoïdes chroniques sur 7 ont une leucocytose supérieure à 25 000) comme pour ROSENTHAL (20 leucocytoses supérieures à 20 000).

Les leucopénies sont rares (CROSBY en relève 2)

Les plaquettes sont souvent en nombre diminué, 8 fois pour CROSBY 18 fois pour KYLE tandis que ROSENTHAL rapporte que l'hypoplaquettose est fréquente.

Par contre ces trois auteurs ont spécialement recherché l'existence d'une sphérocytose et de modifications de la résistance globulaire. Leurs résultats sont sensiblement identiques et montrent l'existence fréquente de sphérocytes parmi les globules rouges. KYLE a retrouvé cette sphérocytose chez ses 27 malades, et 19 fois dans des proportions notables. ROSENTHAL relève également la constance de la sphérocytose qui apparait à un moment ou à un autre de l'évolution CROSBY et WASSERMAN (43) par contre retrouvent respectivement dans 50 % et 60 % des cas une sphérocytose avec fragilité globulaire.

En conclusion de cette étude hématologique on peut retenir :

- la fréquence de la sphérocytose sanguine (au moins 50 %) et de la fragilité globulaire
- la grande valeur diagnostique de la réticulocytose
- la fréquence de leucocytose souvent très élevée, surtout en ce qui concerne les leucoses lymphoïdes chroniques
- la possibilité de leuco et surtout de thrombopénies qui constituent pour CROSBY de même que la réticulocytopénie un facteur de pronostic défavorable.

VI - L'ETUDE BIOLOGIQUE

a été effectuée beaucoup moins fréquemment pour des raisons déjà exposées.

- La bilirubine indirecte a été mesurée 9 fois, nettement augmentée chez 5 malades elle était à la limite supérieure de la normale chez un autre.
- Le stercobilinogène fécal a été mesuré 3 fois, n'étant augmenté que chez un seul malade

Pour KYLE, le taux de la bilirubine indirecte dépassait 14 mg °/₀₀ 22 fois sur 27, celui du stercobilinogène fécal dépassait 300 mg 14 fois sur 16.

Pour ROSENTHAL, le taux de la bilirubine indirecte était 12 fois sur 16 supérieure à 10 mg et celui du stercobilinogène 5 fois sur 11 supérieur à 300 mg.

Ces résultats sensiblement différents des nôtres, surtout en ce qui concerne l'élévation du stercobilinogène fécal, tiennent sans doute à ce que dans notre série le dosage des métabolites de l'hémoglobine n'a pas été effectué assez fréquemment.

VII - L'ENQUETE IMMUNO-HEMATOLOGIQUE

a été faite chez tous les malades de cette série et a été positive 14 fois.

Les 2 malades chez lesquels elle a été négative étaient atteints l'un de leucose lymphoïde chronique, l'autre de réticulo-sarcome.

Pour le premier (n°5) le tableau hémolytique au complet ne prête pas à contestation et la négativité des tests immuno-hématologiques fut une surprise.

Pour le second (n° 8) il s'agissait d'un ictère rétentionnel où la composante hémolytique a été fournie par l'anémie intense avec réticulocytose et par l'efficacité spectaculaire du traitement hormonal.

Parmi les diverses épreuves immuno-hématologiques :

- le test de COOMBS direct a été positif 13 fois, se montrant donc le plus fidèle.

- les tests sériques ont été négatifs à 6 reprises

- Il a été observé un test de COOMBS négatif alors que les hématies étaient agglutinées en milieu albumineux ou après action de la trypsine.

Par contre l'agglutination en milieu albumineux des hématies traitées par un enzyme (trypsine) a été positive 4 fois au total lorsque chacun

des 2 tests composant l'agglutination en milieu albumineux après action de la trypsine, pris isolément était négatif.

Il est à remarquer en outre que les agglutinines irrégulières mises en évidence étaient toujours des agglutinines agissant à chaud

- qu'elles ne se sont jamais accompagnées d'hémolysines
- et que dans un cas les agglutinines chaudes avaient une spécificité anti e (n° 13)

Les résultats de ROSENTHAL sont comparables : sur 20 études immunologiques le test de COOMBS direct fut positif 20 fois et les tests indirects 11 fois seulement ; aucune hémolysine ne fut retrouvée.

Par contre WASSERMAN (43) et KYLE (28) étudiant les anémies hémolytiques symptomatiques des lymphomes malins ne rapportent qu'une proportion de 50 et 60 % de tests immuno-hématologiques positifs.

La prépondérance très nette des agglutinines chaudes sur les agglutinines froides et la rareté des hémolysines sont confirmées par les statistiques de DAUSSET et DACIE qui rapportent respectivement 23 et 15 cas d'hémolyses immunologiques symptomatiques de lymphomes malins ; le premier relève 18 anémies à anticorps chauds pour 5 à anticorps froids (avec 2 hémolysines) et le second 10 agglutinines chaudes pour 5 froides (sans hémolysines)

En conclusion :

Parmi les anémies hémolytiques observées au cours des lymphomes malins.

1 - Les auto-anticorps ne sont mis en évidence que dans des proportions très variables d'une série à une autre. Il parait peu vraisemblable que des différences de technique soient à l'origine de ces divergences.

2 - Les auto-anticorps chauds sont le plus souvent rencontrés et le test de COOMBS direct est le plus apte à les déceler.

Les acido-hémolysines sont rares, de même que les anticorps spécifiques.

VIII - L'ASPECT EVOLUTIF du syndrôme hémolytique

ne peut être étudié que de façon incomplète car certains malades n'ont pas été suivis tout au long de leur évolution.

- Parmi les leucoses lymphoïdes chroniques

  . la complication hémolytique a été unique et de courte durée à 4 reprises

  . Elle a au contraire revêtu une évolution longue, chronique et prolongée à 2 reprises.

  . Elle a enfin entrainé un décès rapide, à 4 reprises (poussée évolutive et hémolytique terminale).

- Parmi les 4 malades atteints de maladie de Hodgkin, deux fois la maladie a été courte et unique, deux fois au contraire l'évolution s'est faite de façon chronique ; sans que survienne aucun décès chez ces 4 malades.

- Enfin sur les 2 épisodes hémolytiques compliquant un sarcome, l'un a été rapidement terminal, l'autre ne s'est pas renouvelé après une guérison rapide.

Il n'a donc pas été observé d'hémolyse récidivant à long terme. En fait cette notion doit sans doute être corrigée car :

- d'une part certains malades avaient présenté depuis le début de leur hémopathie maligne un épisode ictérique dont le diagnostic n'a pas été assuré et l'on peut penser qu'il s'agissait d'un ictère hémolytique

- d'autre part après leur guérison, nombre de malades ne sont pas revenus consulter et ont été totalement perdus de vue.

Au total, il a été observé 6 décès dont 5 paraissent entièrement liés à la complication hémolytique. Encore, faut-il tenir compte de l'hémopathie en cause (les sarcomes ayant une évolution plus courte que les leucoses lymphoïdes chroniques) ainsi que de l'amoindrissement de la résistance générale à partir d'un certain âge (en particulier chez les malades atteints de leucose lymphoïde chronique) pour expliquer l'absence de décès parmi les maladies de Hodgkin.

Cette gravité de l'anémie hémolytique au cours des lymphomes malins se retrouve dans les statistiques de KYLE et de CROSBY. Ce dernier rapporte en effet 14 décès sur 16 malades dont 3 en moins d'un an. La cause de la mort

- qui n'a été précisée que 10 fois
- était représentée à 6 reprises par une complication hématologique de la maladie.

KYLE a pu suivre l'évolution de 18 lymphomes avec anémie hémolytique.

La durée de l'évolution entre le diagnostic du lymphome et le décès a été en moyenne de 3,6 ans pour les maladies de Hodgkin (5 cas), de 4,5 ans pour les leucoses lymphoïdes chroniques (9 cas) et de 1,6 ans pour les sarcomes. Mesurée par contre du début de l'hémolyse à la mort la durée moyenne d'évolution se chiffre respectivement à 7,2 ans, 1,1 an et 1,6 an.

On voit donc que dans cette série,comme dans la nôtre,c'est l'hémolyse de la maladie de Hodgkin qui semble comporter le pronostic le moins défavorable à brève échéance, celle des sarcomes entraine régulièrement le décès en quelques mois.

Quant aux récidives à long terme d'une anémie hémolytique symptomatique paraissant guérie les études récentes n'en font pas une mention particulière. Nous en avons retrouvé 2 cas dans des publications déjà anciennes (17-18), encore que dans ces cas l'intervalle libre n'excède pas quelques mois. Associés à 2 des malades de notre série ils permettent en tout cas de penser que cette évolution particulière n'est pas rare.

IX - LE TRAITEMENT a toujours été constitué

- d'une part de corticostéroïdes (cortisone, hydrocortisone Δ-cortisone) ou d'A.C.T.H.

- d'autre part de radiothérapie splénique et parfois ganglionnaire par la suite, ou de médicaments aplasiants (caryolysine, CB 1348)

Les résultats du traitement s'établissent de la façon suivante :

- 7 guérisons cliniques complètes ont été observées parmi lesquelles l'étude immuno-hématologique n'a été contrôlée que 2 fois, se montrant deux fois négative.

- 4 améliorations stables ont pu être suivies avec, à 2 reprises, un test de COOMBS direct positif persistant.

- Enfin, à 5 reprises, le traitement a été inefficace et le décès est survenu, soit d'emblée (2 fois) soit après une amélioration transitoire et discrète (3 fois)

Ces 11 résultats satisfaisants n'ont pas tous été observés sous l'action des hormones stéroïdes. En effet à 2 reprises celles-ci n'ont amené aucune amélioration. Il s'agissait de 2 malades atteints de maladie de Hodgkin. L'un (n° 12) a été très amélioré par la caryolysine (tests immuno-hématologiques devenus négatifs) l'autre a été définitivement guéri par la splénectomie (n° 13)

- Au total, sont dues à la thérapeutique corticostéroïdienne :

  . 6 guérisons parfaites

  . 3 améliorations stables

Ces chiffres sont très inférieurs à ceux que donne DAMESHEK (15) à propos du traitement des anémies hémolytiques en général. Ils se rapprochent un peu plus de ceux que rapporte ROSENTHAL dans son étude de 24 anémies hémolytiques observées au cours de proliférations lymphoïdes malignes : les corticostéroïdes employés 14 fois avaient permis d'obtenir 9 guérisons ou rémissions stables contre 4 échecs.

De même KYLE rapporte que chez 16 malades, représentant au total 23 syndromes hémolytiques, l'action des corticostéroïdes a été excellente 9 fois, bonne 15 fois et faible ou nulle à 4 reprises.

X - ETUDE ANATOMIQUE

Un examen necropsique a été pratiqué à 3 reprises et nous avons inclus dans cette étude anatomique les résultats fournis par les ponctions ganglionnaires, les ponctions sternales, les ponctions de rate.

1 - L'examen de la moelle osseuse prélevée par ponction sternale a été fait 6 fois

- Pour le groupe des leucoses lymphoïdes, 2 étalements ont montré une infiltration lymphoïde importante, dans un cas l'érythroblastose médullaire était normale (n° 3) dans l'autre elle était pratiquement inexistante puisque l'on ne retrouvait aucun élément rouge pour 200 blancs (n° 15)

- Trois ponctions sternales ont été faites chez les malades atteints de maladie de Hodgkin montrant une érythroblastose variable (de 9 %, 13 % et 355 %) sans autre particularité notable.

Enfin la moelle du malade n° 11, atteint de réticulosarcome présentait une plasmocytose accrue (6 %) et une érythroblastopénie à 2 % au sein d'une moelle riche et normalement bigarrée.

En ce qui concerne l'étude anatomique une moelle de leucose lymphoïde chronique (n° 2) était très envahie, une moelle de sarcome (n° 8) ne l'était pas.

2 - La rate a été étudiée à 5 reprises, 4 fois sur coupe histologique et une fois par ponction.

- sur 3 coupes anatomiques sont retrouvées :

  . la congestion pulpaire intense
  . l'hypoplasie et la raréfaction des follicules de Malpighi.
  . la sidérose plus ou moins importante

Pas de signes d'hémolyse par contre sur la rate du malade n° 2

- selon l'hémopathie primitive, une infiltration lymphocytaire notable a été relevée pour les leucoses lymphoïdes chroniques (n° 14, 2 et 5), un envahissement histiocytaire chez le malade atteint de réticulosarcome (n° 8)

- En outre, pour la malade n° 13, (Hodgkin), chez qui la splénectomie fut faite la main forcée par une suppuration périsplénique, l'étude de la pièce opératoire a montré un infarctus perforé dont la paroi était constituée de cellules histiocytaires en pleine prolifération et qui ont été considérées comme une réaction inflammatoire chronique.

Au total, l'étude de la rate confirme les notions acquises de dilatations des sinus avec hémosidérose, de réduction des follicules et d'envahissement spécifique d'importance variable.

3 - L'étude des adénopathies enfin a été faite 3 fois sur coupe anatomique et 2 fois par ponction.

Elle a montré un envahissement pratiquement complet par le processus hémopathique malin. Néanmoins les lames de ponction ganglionnaire du malade n° 11 (réticulo-sarcome) montraient de très nombreux éléments à protoplasme basophile dont certains étaient manifestement des plasmocytes, les autres rappelant plutôt de grands érythroblastes.

Il pourrait s'agir de la déformation plasmocytoïde que l'on observe lorsque les cellules malignes produisent des protéines anormales. Rappelons en outre que ce malade avait une plasmocytose médullaire accrue et des modifications des protides plasmatiques : élévation très importante des γ-globulines.

L'étude de la moelle dans les lymphomes malins compliqués d'hémolyse donne les résultats suivants :

- KYLE étudiant 11 moelles de maladie de Hodgkin et de sarcomes (réticulaires et lymphocytaires) et 11 moelles de leucoses lymphoïdes chroniques constate :

  . dans le premier groupe : 10 érythroblastoses supérieures à 40 %

. dans le second groupe, 2 érythroblastoses supérieures à 40 % et par contre 10 lymphocytoses supérieures à 40 %

- STATS et WASSERMAN (40) relèvent des normoblastoses médullaires :

. supérieures à 35 % dans 3 leucoses lymphoïdes chroniques
. supérieures à 55 % dans 2 maladies de Hodgkin
. supérieures à 70 % dans 2 lympho-sarcomes

- ROSENTHAL, parmi 24 leucoses lymphoïdes chroniques et lymphosarcomes rapporte dans 20 cas une "dualité de prolifération" médullaire à la fois lymphocytaire et érythroblastique que nous n'avons pas retrouvée parmi nos malades.

- Ces statistiques montrent bien que c'est au cours des leucoses lymphoïdes chroniques que la réaction érythroblastique a le moins de netteté alors que l'envahissement lymphocytaire est par contre à son maximum, confirmant ainsi la fréquence connue de l'envahissement lymphocytaire quel que soit l'aspect de la leucose lymphoïde chronique.

Au cours de la maladie de Hodgkin et des lympho-sarcomes par contre l'envahissement médullaire par le processus malin est beaucoup plus rare et la réaction érythroblastique souvent beaucoup plus intense.

Il n'en reste pas moins que certaines hémolyses ne s'accompagnent pas d'une réaction médullaire érythroblastique. L'explication de ce phénomène doit sans doute être trouvée dans l'envahissement médullaire malin, dans l'action de thérapeutiques aplasiantes ou dans l'association de ces deux facteurs comme c'est souvent le cas.

En ce qui concerne la rate, les études anatomiques de KYLE, RAPPAPORT et CROSBY (37), ROSENTHAL sont toutes concordantes.

- les images hémolytiques sont constantes,

- l'envahissement par le processus malin est par contre beaucoup plus inconstant ; il manque 3 fois sur 8 pour KYLE, 1 fois sur 14 pour RAPPAPORT et CROSBY, 4 fois sur 12 pour ROSENTHAL.

- Le volume de la rate semble être lié dans une certaine mesure à la quantité de sang qu'elle contient - (RAPPAPORT, CROSBY 37)

Ces constatations anatomiques, jointes à l'inconstance de la splénomégalie au cours des lymphomes non compliqués d'anémie hémolytique mettent en évidence le rôle primordial et prépondérant de l'hémolyse dans la génèse de la splénomégalie : c'est parce qu'il y a hémolyse qu'il y a splénomégalie ; l'envahissement spécifique de la rate n'a qu'un rôle inconstant et sans doute accessoire dans le déterminisme de la splénomégalie.

C - Nous envisagerons maintenant la place de l'hémolyse dans le cadre de l'anémie des lymphomes et en premier lieu les moyens de reconnaitre cette hémolyse.

I - ETUDE CRITIQUE DE CHACUN DES ELEMENTS DU SYNDROME IMMUNO-HEMOLYTIQUE

Nous avons vu les principales manifestations du syndrome hémolytique. En fait elles ne sont pas toujours caractéristiques et parmi les observations que nous rapportons certaines témoignent de la difficulté qui peut exister à affirmer l'origine hémolytique d'une anémie au cours d'un lymphome malin.

Ce diagnostic se pose en présence d'une anémie accompagnant un ictère. Certes cet ictère peut être d'emblée évocateur par son caractère dissocié. En fait il est souvent inconstant, discret : dépendant du taux de la bilirubine libre qui n'est jamais très élevé, et surtout transitoire.

La réticulocytose sanguine est le classique "sign-post" (DAMESCHEK 14). En réalité comme les autres signes indirects de régénération médul-

laire elle peut manquer. Elle reflète directement l'état fonctionnel de la moelle osseuse et constitue un témoin de l'érythropoïèse. Elle manque lorsque celle-ci est défectueuse et nous avons fourni 3 exemples de réticulocytose sanguine normale par hypoplasie médullaire portant sur la série rouge. L'absence de réticulocytose sanguine demande donc toujours à être confirmée par l'étude de la moelle osseuse qui révèle alors une érythroblastopénie ou, à tout le moins, l'absence de la réaction érythroblastique qui est la conséquence habituelle de l'hémolyse.

L'augmentation de la bilirubine "libre" et du stercobilinogène fécal constituent les modifications biologiques fondamentales de l'ictère hémolytique. Leur constance est, elle aussi, très variable pour différentes raisons.

En effet le taux de la bilirubine est fonction de plusieurs facteurs.

- d'une part la quantité d'hémoglobine libérée par l'hémolyse. celle-ci dépend elle-même de l'intensité du processus hémolytique mais aussi du nombre d'hématies qui lui est offert. Lorsque l'anémie est très importante la quantité d'hémoglobine libérée par une hémolyse même intense reste faible et l'élévation de la bilirubinémie en est réduite d'autant.

- d'autre part il semble à la lumière de récents travaux (LONDON 30) que la bilirubine puisse avoir une origine en partie non hémolytique.

- Enfin, le taux de bilirubinémie est encore fonction du métabolisme hépatique.

Au total les différences que l'on peut observer entre une hémolyse qui parait importante et le taux de la bilirubine indirecte ou "libre" qui reste normal ou à peine élevé ne sont pas rares et n'ont pas encore reçu dans tous les cas d'explication satisfaisante.

Il en est de même pour le stercobilinogène fécal encore que dans une certaine mesure son augmentation constitue un test hémolytique plus fidèle pour certains (ROSENTHAL)

En dernier ressort, pour affirmer l'hémolyse, reste l'étude immuno-hématologique, examen qui possède en outre le mérite d'une grande facilité.

Elle ne semble pas être entâchée d'erreur par excès, c'est-à-dire d'être positive en l'absence d'hémolyse. Néanmoins, certains auteurs expriment un avis différent.

Dans le domaine expérimental MUIRHEAD, a pu provoquer l'apparition d'un test de COOMBS positif, 2 jours après l'injection de phénylhydrazine chez le chien.

Plus récemment REVOL (38) a rapporté l'existence de tests de COOMBS faiblement mais nettement positifs au cours d'affections variées sans hémolyse évidente. Ces dernières constatations demandent sans doute à être confirmées mais sont peut être à rapprocher de l'observation de tests de COOMBS positifs un an avant que n'apparaisse la complication hémolytique (39) au cours de lymphomes malins. De toute manière dans le cadre de ces derniers on peut admettre à l'heure actuelle que le test de COOMBS reste d'une grande spécificité. Cependant il ne signifie pas d'une façon absolue qu'il y ait ou non des anticorps fixés sur les hématies. Il détecte simplement la présence de globulines fixées à la surface des hématies, qu'elles soient apparues par sensibilisation ou par altération de la membrane globulaire, qu'elles soient faciles à mettre en évidence ou au contraire enfouies dans des replis de la membrane (DAUSSET).

II - LA PLACE DE L'HEMOLYSE DANS LE CADRE DE L'ANEMIE DES LYMPHOMES

1 - Les anémies hémolytiques non immunologiques

L'examen immuno-hématologique lorsqu'il est négatif n'élimine nullement la possibilité d'une anémie hémolytique.

Il permet seulement d'affirmer que l'on se trouve en présence d'une anémie non immunologique et l'on sait à l'heure actuelle qu'un grand nombre d'anémies hémolytiques acquises observées au cours d'hémopathies malignes entrent dans cette catégorie.

Elles ont été réunies sous la dénomination générale d'hypersplénisme

Déjà en 1947, MARCHAL (32) étudiant l'anémie de la maladie de Hodgkin relevait le rôle fréquent de l'hémolyse qu'il rapportait à l'apparition de cellules macrophagiques dans la rate.

En 1951, BERLIN (2) étudiant la durée de vie des globules rouges par la méthode d'ASHBY chez 9 malades anémiques atteints de leucose lymphoïde chronique,concluait à l'existence de deux facteurs dans la génèse de l'anémie

- d'une part un envahissement médullaire

- d'autre part une diminution de la durée de vie des hématies lorsqu'il existait une splénomégalie

En 1955, ROSENTHAL et DAMESHEK (39) signalaient au cours de leucoses lymphoïdes chroniques l'existence d'anémies hémolytiques qu'ils appellaient "occult" parce qu'elles se traduisaient uniquement par une augmentation du stercobilinogène fécal et par une diminution de la durée de vie des hématies.

Enfin FREYMANN, BURRELL et MARLER (20) reprenant de façon systématique l'étude de l'anémie au cours des lymphomes malins déterminèrent la durée de vie globulaire par le Cr^{51} chez 17 malades atteints de leucose lymphoïde chronique et de lymphosarcome avec anémie sans signes évidents d'hémolyse et dont un seul présentait un test de COOMBS positif.

Ils en dégagèrent les conclusion suivantes :

a - L'hémolyse est en rapport direct avec l'intensité de l'anémie : au-dessus de 7,5 g/100 ml d'hémoglobine la durée de vie des hématies est normale ou à la limite inférieure de la normale.

Au-dessous de 7,5 g % d'hémoglobine, la durée de vie des hématies est d'autant plus courte que l'anémie est plus intense.

b - La radioactivité splénique est directement fonction de la durée de vie globulaire:normale quand la durée de vie des hématies est normale ; elle est augmentée quand la durée de vie globulaire est raccourcie, sans que l'on puisse relever de proportionnalité entre l'importance de la séquestration et la taille de la splénomégalie.

On peut retenir en conclusion de ce chapitre de l'hémolyse au cours des lymphomes malins.

- La grande fréquence des anémies hémolytiques : elles doivent être suspectées dès que l'anémie persiste sans étiologie apparente.

- leur polymorphisme clinique : les unes sont évidentes, les autres sont particulièrement frustes et, à part l'étude immunologique, ne peuvent être mises en évidence que par l'étude isotopique.

- cette traduction particulièrement fruste de l'hémolyse tient peut-être à son association à une aplasie médullaire relevant d'autres mécanismes (envahissement spécifique ou aplasie thérapeutique) qui en masque les signes évocateurs : réticulocytose, hyperbilirubinémie et ictère.

- leur nature immunologique ou non immunologique nous reviendrons d'ailleurs sur la question de l'apparition des auto-anticorps.

2 -Anémies non hémolytiques

Il n'en reste pas moins qu'existent, à côté de l'hémolyse, d'autres causes d'anémie au cours des lymphomes . Nous serons volontairement plus brefs à leur égard.

Peuvent en effet être reconnu comme facteurs d'aplasie de l'érythropoïèse médullaire :

- l'envahissement médullaire par le processus malin qui est sans doute le facteur principal (période terminale).

- l'action des carences multiples protidiques, vitaminiques, ou minérales n'est pas sans jouer un certain rôle, et à cet égard l'hypoferrémie a pu être incriminée dans l'anémie de la maladie de Hodgkin (22)

- Enfin le rôle des thérapeutiques est important, en particulier la radiothérapie et les antimitotiques, dont on connait l'effet dépresseur sur la myélopoïèse.

D - PHYSIOPATHOLOGIE

Si l'on sait dans l'ensemble reconnaitre une hyperhémolyse la physiopathologie du curieux syndrome représenté par les anémies hémolytiques immunologiques symptomatiques des lymphomes malins reste très obscure.

En effet,si le mécanisme même de l'hémolyse a reçu des explications vraisemblables , le "primum movens" de la maladie est encore inconnu, et l'on ignore totalement si le trouble primitif est globulaire c'est-à-dire se résume à une modification des propriétés antigéniques de l'hématie avec apparition d'anticorps correspondants;ou s'il est tissulaire, consistant alors en la production anarchique de protéines anormales à fonction d'anticorps par certaines cellules ou par certains tissus

- En faveur de la première théorie s'inscrit l'existence d'une spécificité des auto-anticorps. Nous avons vu que le plus souvent les auto-anticorps étaient capables d'agir sur toutes les variétés d'hématies. Toutefois dans certains cas une partie au moins de l'anticorps réagit comme s'il était un anticorps anti-Rh dirigé contre les hématies porteuses de l'antigène correspondant. Cette spécificité anti-Rh est en rapport avec la fréquence des antigènes du groupe Rh. L'antigène E est le plus fréquent et l'anticorps anti-E a été le plus fréquemment rencontré. (Dacie). Cette curieuse spécificité anti-Rh rattache ainsi la maladie hémolytique à auto-anticorps à la physiopathologie générale de l'Immunologie.

- D'un autre côté de nombreux travaux ont cherché à préciser le second mécanisme, portant sur deux points précis :

  . identification des anticorps libérés à une fraction protidique

  . détermination des cellules ou tissus élaborant ces protéines anormales.

I - Identification des auto-anticorps à une fraction protidique

1 - Les auto-anticorps chauds

ont sûrement une nature globulinique (DACIE). Ce fait est aisément démontré par l'inhibition de l'agglutination par adjonction de faibles quantités de γ-globulines (12)

FUDENBERG et KUNKEL (21) ont en outre précisé leurs caractéristiques physiques et leur faible poids moléculaire.

2 - Les auto-anticorps froids

qui sont beaucoup plus rarement rencontrés, existent par contre en quantité beaucoup plus importante et peuvent produire des accidents distincts et anormaux sur le protidogramme (12). DACIE (6 et 6 bis) a rapporté un tel exemple d'auto-anticorps migrant à l'électrophorèse en position γ_1, mais chez certains patients l'anticorps peut migrer avec les β-globulines (19)

FUDENBERG (21) a pu préciser que les anticorps froids étaient des macromolécules (dans certains cas d'ailleurs l'auto-anticorps a été identifié comme étant une cryoglobuline) (6 bis).

Dans un même ordre d'idée RAPPAPORT et BUFFA (5) rapportent l'observation d'un malade de 70 ans, atteint de leucose lymphoïde chronique compliquée d'anémie hémolytique à auto-anticorps froids et possédant une hyperprotéinemie avec augmentation des γ-globulines.

Il semble donc bien à l'heure actuelle que l'on puisse admettre la nature globulinique des anticorps rencontrés au cours des anémies hémolytiques et que, de plus, certains de ces anticorps entrainent des modifications des protides plasmatiques.

Nous avons essayé de retrouver cette corrélation. Parmi les 16 anémies hémolytiques que nous avons étudiées, l'électrophorèse des protides plasmatiques a été effectuée 4 fois :

Dans un cas (n° 3) les γ-globulines étaient légèrement abaissées.

A trois reprises par contre les globulines étaient augmentées, cette augmentation portant sur toutes les fractions globuliniques (n° 12) ou électivement sur les γ-globulines (n° 6 et 11)

Bien entendu le nombre trop restreint de ces constatations empêche de leur attribuer une signification générale. Il n'en reste pas moins que 3 fois sur 14, l'existence d'auto-anticorps allait de pair avec une augmentation des γ-globulines et que cette corrélation n'est sans doute pas sans signification. Il n'est d'ailleurs pas illogique de penser que l'inconstance de la coexistence d'anticorps et d'hypergammaglobulinémie peut être expliquée, d'un côté par l'inconstance des anticorps sériques, et de l'autre par le manque de précision de l'analyse électrophorétique des protides plasmatiques.

II - Détermination des cellules productrices de protéines anormales

Différentes cellules ont tour à tour été incriminées dans cette genèse.

- Les anémies à auto-anticorps sont le plus souvent observées au cours des leucoses lymphoïdes et c'est vers la production d'anticorps par les lymphocytes que furent orientés les premiers travaux.

  DOUGHERTY WHITE et HARRIS (39) leur attribuèrent la formation des anticorps en démontrant qu'il existait un titre élevé d'anticorps dans les extraits de ganglions lymphatiques drainant les territoires où étaient pratiquées des injections locales d'antigènes variés, et en précisant encore que la lymphe efférente de ces mêmes ganglions contenait plus d'anticorps que la lymphe afférente.

  Bien que ces expériences aient été controversées, des travaux ultérieurs mirent en évidence la possibilité de transplanter des éléments lymphoïdes d'un animal activement immunisé à un récepteur passif, avec poursuite de la production d'anticorps par le récepteur.

- D'autres recherches furent effectuées dans le but d'attribuer aux plasmocytes la genèse des protides anormaux à fonction d'anticorps.

  AZAR, HILL et OSSERMAN (1) étudiant 13 malades atteints de lymphome malin (lymphosarcome, leucose lymphoïde chronique, Hodgkin) rencontrèrent chez 10 d'entre eux des protéines sériques anormales caractéristiques de myélome multiple. Ces 10 malades présentaient une plasmocytose marquée ou une abondance de cellules pyroninnophiles et de lymphocytes dans la moelle sternale et d'autres tissus.

  Récemment ONAT et COOPER (34) relevaient au cours de lymphomes malins la fréquente association de protéines sériques augmentées ou anormales et d'une plasmocytose médullaire. A l'inverse ils notaient l'association habituelle d'agammaglobulinémie et d'absence de plasmocytes médullaires.

  Citons encore à cet égard la possibilité d'anémies à auto-anticorps au cours des macroglobulinémies.

Rappelons ici que dans un cas de réticulo-sarcome étudié dans le présent travail, existait une prolifération plasmocytoïde ganglionnaire, une plasmocytose médullaire accrue et une augmentation des γ -globulines.

- Enfin des travaux français ont rendu le système réticulo-endothélial responsable de la formation des auto-anticorps Jean BERNARD et MATHE (3) ont en effet rapporté une augmentation des cellules pyroninnophiles dans la rate des anémies hémolytiques immunologiques.

Au total les tissus lymphocytaire, plasmocytaire et réticulo-endothélial ont été incriminés dans la genèse des auto-anticorps. En fait la certitude manque encore à cet égard. Il est d'ailleurs possible que cette fonction soit dévolue à plusieurs lignées. En effet, des protéines intracellulaires dutype corps de RUSSEL ont été mises en évidence dans les lymphocytes et les histiocytes cours de leucoses lymphoïdes chroniques avec auto-anticorps et hypergammaglobulinémie, par RAPPAPORT et JOHNSON (36).

Enfin le rôle de la rate lui-même, prête encore à contestation dans la physiopathologie du syndrome.

Si elle est sans doute le siège principal de l'hémolyse comme l'ont montré les études à l'aide d'isotopes radioactifs (25), elle n'en est sûrement pas le siège unique le foie et sans doute d'autres organes y prenant part également.

Elle ne joue sûrement pas un rôle prépondérant dans la genèse des anticorps : c'est du moins ce que suggèrent la persistance de tests de COOMBS positifs après guérison par splénectomie d'une anémie hémolytique immunologique.

Elle agirait peut-être encore par inhibition de l'hématopoïèse (hypersplénisme.)

E - LE TRAITEMENT

peut être divisé en deux parties :

- celui de l'hémolyse par les corticoïdes,
- celui de l'hémopathie primitive

I - Les corticoïdes

Parmi les corticoïdes employés la cortisone et l'hydrocortisone ont cédé le pas à la Δ -cortisone et à ses dérivés, plus faciles à utiliser.

Nous ne reviendrons pas ici sur les précautions d'usage à observer au cours de tout traitement corticostéroïdien.

- Le programme thérapeutique comporte :

. un traitement initial d'attaque à fortes doses (50 à 100 milligrammes par jour de Δ -cortisone per os) dont on peut rapidement apprécier l'effet clinique, hématologique et immunologique par la répétition des tests.

Il est rare que ce traitement d'attaque soit totalement inefficace. Nous en avons pourtant apporté 6 exemples. Le plus souvent s'observe une rémission complète ou une très nette amélioration : l'ictère disparait et l'anémie se répare tandis que les test immuno-hématologiques se négativent, ou au contraire restent paradoxalement positifs.

. A la suite de cette rémission initiale, il est généralement possible de diminuer progressivement la dose journalière de Δ-cortisone.

Dans un certain nombre de cas, la rémission s'affirme et, après arrêt complet de la thérapeutique, la guérison persiste; clinique, biologique et immunologique. Ailleurs la diminution des doses hormonales entraine une reprise du processus hémolytique avec parfois réapparition d'un test de COOMBS positif quand il s'était négativé ; force est alors de reprendre la thérapeutique à doses plus élevées, à la recherche d'une dose d'entretien permettant au malade une vie aussi proche que possible de la normale.

- Les échecs du traitement hormonal sont justiciables de la caryolysine qui peut se montrer efficace là où les corticoïdes ne l'étaient pas - nous en avons rapporté un exemple - ou de la splénectomie, nous y reviendrons.

II - Les transfusions

sont en règle indispensables au début. Elles seront précédées par la détermination exacte du génotype du malade et si possible par la recherche d'anticorps spécifiques afin de n'employer que du sang dépourvu des antigènes correspondants.

III - Le traitement de l'hémopathie primitive

est constitué par la radiothérapie et les antimitotiques.

Il est indispensable de l'associer aux corticoïdes d'autant qu'avant la découverte de ces derniers, il a pu guérir à lui seul la complication hémolytique.

Il semble préférable de commencer par la radiothérapie splénique qui parait la plus avantageuse et dans un second temps, lorsque l'hémolyse est guérie ou a notablement régressé, de recourir alors à la radiothérapie ganglionnaire.

C'est uniquement lorsqu'il est impossible d'employer la radiothérapie, que seront utilisés la caryolysine et le chloraminophène.

C'est à propos du traitement de l'hémopathie maligne qu'il est possible d'envisager une véritable prévention du syndrome hémolytique.

Nous avons vu en effet, que d'une part la complication hémolytique survenait parfois à l'occasion du traitement radiothérapique de la poussée évolutive d'un lymphome malin ; et que, d'autre part, le test de COOMBS peut être positif longtemps avant l'apparition de l'hémolyse. C'est dans de telles circonstances que la pratique systématique de l'examen immunohématologique permettrait peut-être de faciliter la surveillance de tels malades et de prévenir la survenue de la poussée hémolytique par l'emploi préventif de corticoïdes, avant et pendant la radiothérapie.

IV - La splénectomie

était, avant l'apparition des corticoïdes, le seul traitement possible lorsque l'anémie hémolytique persistait malgré la radiothérapie. A côté d'échecs très nombreux, elle compte en effet des succès certains et même spectaculaires qui, selon les statistiques, vont de 0 à 40 % avec une fréquence moyenne de 20 %. En outre à côté des échecs de la splénectomie elle-même

sur l'hémolyse le pourcentage de morts post-opératoires était élevé.

A l'heure actuelle la splénectomie tire ses indications de l'inefficacité des corticoïdes, de la radiothérapie ou des anti-mitotiques ; que cette inefficacité se manifeste d'emblée ou apparaisse secondairement lors de poussées successives de l'hémolyse. Au cours des lymphomes malins il est le plus souvent inutile d'y recourir. Néanmoins dans les rares cas où l'on devra s'y résoudre la splénectomie ne sera pratiquée qu'après poursuite suffisante du traitement stéroïdien à fortes doses, et au besoin après étude isotopique de l'érythropoïèse et de l'hémolyse afin d'en préciser la composante proprement splénique et d'en prévoir le résultat.

CONCLUSIONS

Une étude générale des anémies hémolytiques immunologiques au cours des lymphomes malins a été faite à l'occasion de 16 observations de ce type recueillies dans le service du Docteur BOUSSER.

Les rapports chronologiques de l'hémolyse et du lymphome.

varient avec l'hémopathie en cause. Souvent tardive et liée à une poussée évolutive au cours des leucoses lymphoïdes chroniques la complication hémolytique est habituellement synchrone avec le début des sarcomes.

Elle peut s'observer à tout moment de l'évolution d'une maladie de Hodgkin, en particulier comme anémie hémolytique annonciatrice de la lymphogranulomateuse qui ne fait sa preuve que beaucoup plus tard.

Les signes cliniques de la maladie se résument en un ictère dissocié

avec hypertrophie ganglionnaire et hépatosplénique ; la splénomégalie paraissant être produite par l'hémolyse et non par le lymphome.

Parmi les signes sanguins

La réticulocytose augmentée parait être le meilleur stigmate hémolytique. Elle peut manquer si la moelle osseuse érythropoïétique est aplasique. La sphérocytose est fréquente avec fragilité globulaire.

L'hyperleucocytose est habituelle au cours des leucoses lymphoïdes chroniques liée sans doute à la poussée évolutive leucosique.

Les leucopénies sont rares, les thrombopénies plus fréquentes, ayant sans doute une fâcheuse signification pronostique.

La valeur diagnostique des signes biologiques semble très inférieure à celle des signes sanguins.

L'étude immuno-hématologique met en évidence des agglutinines chaudes qui sont le plus souvent détectées par le test de COOMBS globulaire. Dans certains cas, ces agglutinines sont spécifiques d'antigènes du groupe Rh.

Les agglutinines froides et les hémolysines sont rares.

Le pronostic de l'association hémolyse-lymphome malin est grave, fonction en grande partie de la sévérité du syndrome hémolytique dans l'immédiat, et à plus longue échéance, de la variété de l'hémopathie maligne : évolution plus longue en cas de maladie de Hodgkin.

Les aspects frustes des anémies hémolytiques sont fréquents, tenant peut-être à la mauvaise qualité de l'érythropoïèse. Celle-ci est en effet souvent déficiente sous l'influence de l'envahissement médullaire et des thérapeutique aplasiantes.

Dans le cadre de l'anémie des lymphomes malins, l'anémie hémolytique immunologique occupe une place importante à côté des anémies hémolytiques non immunologiques et des anémies par insuffisance médullaire.

La physiopathologie de la maladie a été envisagée sous l'angle des auto-anticorps. Leur spécificité possible plaide en faveur d'un phénomène immunologique déterminant leur apparition.

Leur nature globulinique qui peut être affirmée actuellement a fait rechercher leur origine à l'intérieur de cellules productrices de protéines anormales à caractère d'anticorps.

Les tissus lymphoïde, plasmocytaire et réticulo endothélial, ont été incriminés dans cette synthèse sans qu'une certitude ait été apportée en ce qui concerne chacun d'entre eux.

Les corticoïdes constituent un traitement efficace du syndrome hémolytique, qui a supplanté les thérapeutiques (splénectomie) employées avant leur apparition. Leur action doit être complétée par celle du traitement proprement anti-lymphomateux.

L'efficacité de ce traitement constitue un appel à la recherche de l'hémolyse qui représente une des causes d'anémie les plus fréquentes et les plus curables au cours des lymphomes malins.

RESUME DES 16 OBSERVATIONS.

CAS N° 1

La malade, âgée de 55 ans, est atteinte de leucose lymphoïde chronique depuis 1948 et diagnostiquée en octobre 1950 devant l'existence :

- d'adénopathies généralisées
- de splénomégalie
- de modifications de la formule sanguine

Anémie à 2 700 000
leucocytose à 52 000 dont 96,5 % de lymphocytes

- et de modifications du médullogramme : 85 % de lymphocytes.

L'anémie d'abord réparée par des transfusions répétées ; a récidivé à la fin d'un traitement par radiothérapie ganglionnaire, en même temps que s'installait un ictère sans sels ni pigments dans les urines mais avec urobilinurie et bilirubinémie indirecte à 40 mg. Cet ictère a cédé spontanément et l'anémie a disparu après reprise des transfusions. Et en février 1951 était obtenue une amélioration clinique et hématologique : 4 530 000 hématies, 22 600 leucocytes dont 83 % lymphocytes.

La malade est régulièrement suivie par la suite et l'évolution progressive de la maladie nécessite en mars 1953 l'administration de P_{32} (16 millicuries) la numération globulaire montrait alors 3900 000 G.R. pour 8 000 G.B. dont 93 % de lymphocytes.

En Octobre 1953, la malade est hospitalisée pour une poussée brutale de déglobulisation, l'examen notait alors :

- le teint jaune et pâle
- les adénopathies axillaires et inguinales
- l'hépatosplénomégalie

L'anémie atteignait 1 080 000 globules rouges/mm^3 avec 52 800 leucocytes (lymphocytes 95 %). La réticulocytose sanguine était à 1,22 °/₀ la bilirubinémie indirecte à 3 mg/litre, la résistance globulaire entre 5,2 et 3,2 g °/₀₀. Par contre le test de COOMBS direct était positif de même que l'agglutination des hématies trypsinisées.

Le traitement, fait de transfusions quotidiennes et de cortisone (100 mg/j), entraine une amélioration spectaculaire bien que la cortisone ait été arrêtée au bout de 10 jours devant l'apparition d'une glycosurie. Un nouvel examen immuno-hématologique fait le 27 octobre était entièrement négatif, et la malade quitte le service un mois plus tard avec 4 210 000 hématies et 31 200 leucocytes par mm^3.

Cette maladie a été suivie jusqu'en décembre 1954 : son anémie ne s'est jamais reproduite alors qu'aucun traitement n'était poursuivi.

Conclusion :

Anémie hémolytique à 2 reprises au cours d'une leucose lymphoïde chronique :

- premier épisode probablement hémolytique et spontanément régressif.
- second épisode sans signes biologiques francs d'hémolyse et cédant parfaitement à la cortisone.

CAS N° 2

Le malade, âgé de 44 ans, est atteint de leucose lymphoïde depuis octobre 1958. Le diagnostic a été porté devant l'existence d'adénopathies multiples et presque généralisées et d'une leucocytose à 48 000 leucocytes dont 90 % de lymphocytes. Des examens plus détaillés n'ont pu être faits, car la maladie s'est compliquée immédiatement d'un infarctus pulmonaire très grave puis d'une phlébite du muscle inférieur droit.

Néanmoins un traitement a été entrepris par Δ -cortisone et CB 1348 (10 mg/jour) qui sera poursuivi jusqu'en février 1959.

En mai 1959, le malade est à nouveau hospitalisé pour syndrome anémique et apparition d'une masse épigastrique. L'examen à cette date retrouve les adénopathies disséminées et met en évidence une pâleur très nette avec

subictère conjonctival,ainsi qu'une splénomégalie modérée.

Alors que le chiffre des hématies n'avait jamais attiré l'attention, l'anémie est maintenant à 2 270 000 globules rouges dont 1 % de réticulocytes ; la leucotytose atteint 130 000 globules blancs/mm^3 dont 98 % de lymphocytes.

Parmi les épreuves de l'examen immuno-hématologique seul le test de COOMBS direct est positif à 1/320. Il tire toute sa valeur de la négativité totale d'un examen immuno-hématologique pratiqué en décembre 1958.

Un traitement par Δ-cortisone et radiothérapie est alors entrepris mais le malade meurt quelques jours plus tard.

Au total : Syndrome hémolytique contemporain d'une poussée évolutive clinique et hématologique terminant une leucose lymphoïde chronique.

- L'examen anatomique a montré un envahissement lymphocytaire très important du foie,de la rate et, dans une proportion plus faible, de la moelle osseuse. Il n'y avait pas de signes histologiques d'hémolyse au niveau de la rate.

CAS N° 3

Malade née en 1891, hospitalisée le 18 février 1957 pour altération de l'état général.

L'examen relevait alors :

- la pâleur
- l'ictère généralisé, mais avec selles et urines de coloration normale
- la splénomégalie, indolente et très ferme restant à 2 cm au-dessus de la crête iliaque et à 3 travers de doigt en dedans de l'ombilic.
- l'hépatomégalie (18 cm de hauteur)
- les adénopathies faites de petits ganglions fermes mobiles indolores, atteignant presque toutes les aires ganglionnaires.

Evoqué devant ensemble le diagnostic de leucose lymphoïde chronique était affirmé par les données de la numération globulaire et de la ponction sternale.

Dans le sang :

- Anémie à 2 300 000 globules rouges dont 5 % réticulocytes
- leucocytose à 124 000 globules blancs dont 9 7 % lymphocytes

Dans la moelle osseuse : moelle riche
lymphocytose à 82,5 %
érythroblastes 20 %

L'existence d'une hémolyse était confirmée par :

- l'augmentation de la bilirubinémie indirecte à 31 mg/litre alors que le taux de la bilirubine directe est normal.

- l'augmentation du stercobilinogène fécal : 188 mg/24 h

- la réponse positive de l'examen immuno-hématologique

  . COOMBS direct positif au 1/2 50
  . Agglutination en milieu albumineux positive
  . Agglutination des hématies traitées par un enzyme : positive
  . Tests sériques négatifs

A noter en outre que l'électrophorèse des protides plasmatiques ne montrait qu'une discrète diminution des γ-globulines.

Le traitement fait de :

- transfusions
- Δ-cortisone 35 mg/jour
- CB 1348 : 8 mg/jour

entraine une amélioration rapide de l'anémie et de la leucocytose : 4 280 000 globules rouges et 43 200 globules blancs /mm^3 le 12 mars .

Cette malade sera suivie pendant 1 an sans que se reproduise le syndrome hémolytique.

Le traitement par la Δ-cortisone ne sera pratiquement pas interrompu le CB 1348 par contre sera pris de façon intermittente .

En mars 1958, avant que la malade soit perdue de vue, le chiffre des hématies était encore de 4 420 000

CAS N° 4

Cette malade, âgée de 28 ans, fut amenée à consulter à l'Hôtel-Dieu en octobre 1959 pour un ictère.

L'étude de ses antécédents permettait de noter :

- en 1952, l'apparition d'adénopathies jugulo-carotidiennes gauches

- en 1958, un syndrome d'allure éberthienne à séro-diagnostic négatif. La splénomégalie, qui faisait partie de ce syndrome persistait encore alors que la malade paraissait guérie.

L'ictère, motivant la consultation, était apparu 3 mois plus tôt, évoluant par poussées rythmées par les menstruations. Il s'agissait d'un ictère franc, apyrétique, avec selles et urines de coloration normale.

L'examen relevait :

- une splénomégalie volumineuse atteignant l'horizontale passant par l'ombilic

- une hépatomégalie de consistance molle (2 travers de doigt au-dessous du rebord costal).

- une adénopathie jugulo-carotidienne gauche faite de 5 à 6 ganglions volumineux durs et indolores.

- une opacité thoracique interprétée comme une adénopathie médiastinale.

L'examen du sang précisait l'anémie à 2 320 000 globules rouges pour 2 800 globules blancs dont 75 % des polynucléaires neutrophiles.

Il existait une réticulose sanguine à 12, 7 % et la résistance globulaire aux solutions hypotoniques se chiffrait à 4, 8 et 3, 2 g°/∞.

La ponction de l'adénopathie jugulo-carotidienne fournissait le diagnostic : présence de cellules de Sternberg pas de granulome, pas de plasmocytes, aucun polynucléaire mais une prolifération histiocytaire notable avec assez nombreuses cellules atypiques.

L'étude immuno-hématologique était positive :

- Test globulaires :

  . agglutination à 37° en milieu albumineux des hématies traitées par un enzyme positive.

- Test sériques

  . Agglutination à 37° en milieu albumineux des hématies traitées par un enzyme positive.

Donc maladie de Hodgkin avec anémie hémolytique à anticorps chauds

Le traitement associant Δ -cortisone et radiothérapie ganglionnaire (4 000 r) entraine une amélioration dont témoignent 2 mois plus tard la disparition de l'ictère et des adénopathies la diminution de la splénomégalie (2 travers de doigt) et de l'anémie : 3 130 000 globules rouges pour 4 200 globules blancs dont 86 % de polynucléaires.

Le test de COOMBS direct persistait légèrement positif.

Au total maladie de Hodgkin, découverte à l'occasion d'une anémie hémolytique à auto-anticorps, mais qui existait probablement depuis déjà 7 ans.

CAS N° 5

Malade de 70 ans, hospitalisé en avril 1956 pour leucose lymphoïde chronique dont le début remonte à 3 ans.

Ce début a été marqué par une asthénie intense. Un examen sanguin fait à cette occasion avait montré des modifications évocatrices de la formule sanguine qui n'avaient pas retenu l'attention.

L'évolution spontanée a été émaillée de 2 épisodes ictériques : l'un en juillet 1955 à régression spontanée, l'autre en mars 1956 motivant une hospitalisation au cours de laquelle furent précisées : une anémie à 1 632 000 globules rouges avec leucocytose à 16 520 dont 66,5 % de lymphocytes et . un envahissement de la moelle sternale par des lymphocytes (80 %).

C'est alors que le malade est transféré à l'Hôtel-Dieu : Bien que jaune très clair l'ictère est évident, de même que la pâleur ; et si les urines sont orangées les selles ne sont pas décolorées. Le foie et surtout la rate sont hypertrophiés, toutes les aires ganglionnaires sont envahies par des ganglions petits fermes mobiles, indolents,

- l'anémie est intense 1 810 000 globules rouges dont 27 % de réticulocytes avec leucocytose à 27.000 dont 62 % de lymphocytes.

- la résistance globulaire est abaissée, l'hémolyse se faisant de 6 à 3,2 g °/oo

- les urines ne contiennent ni pigments ni sels biliaires, mais de l'urobiline .

- la bilirubinémie indirecte atteint 44 mg °/oo et le stercobilinogène fécal s'élève à 230 mg/24 h, l'index hémolytique étant de 38,9.

- le bilan hépatique est normal de même que les protides sériques.

- l'examen immuno-hématologique est négatif.

Au total on se trouve en présence d'une leucose lymphoïde chronique où l'atteinte hémolytique qui parait évidente n'est pas confirmée par l'examen immuno-hématologique.

Le traitement comportant des transfusions et du cortancyl (50 mg/jour pendant 45 jours) entraine un rapide amélioration : disparition de l'ictère ascension des globules rouges à 3 740 000 et le malade quitte le service 1 mois 1/2 après son hospitalisation.

Il sera perdu de vue par la suite. Une ponction de rate a été faite : rate de leucose lymphoïde à mononucléaires clairs, avec quelques signes de réaction myéloïde. Pas de plasmocytes ni de réaction macrophagique importante.

CAS N° 6

Malade de 68 ans atteinte d'une maladie de Hodgkin ayant débuté en mai 1954 par une fièvre prolongée et des eruptions érythémateuses et purigineuses.

Elles est hospitalisée en octobre 1954 après affirmation du diagnostic de maladie de Hodgkin par biopsie d'une adénopathie axillaire apparue un mois auparavant. C'est une malade fébrile présentant une éruption morbilliforme généralisée. Il existe des adénopathies cervicales gauches, axillaires et inguinales bilatérales ainsi qu'un placard infiltré de l'arcade orbitaire et de la joue gauches. La rate n'était pas palpable, le reste de l'examen était normal.

Le chiffre des globules rouges était de 400 000 pour 7 400 leucocytes.

Les étalements médullaires montraient une érythroblastose à 9 %.

Les protides sanguin . étaient à 64 g % avec rapport $\frac{SA}{SG}$ = 0,56 et augmentation des γ -globulines.

Un traitement est alors entrepris par caryolysine, phénylbutazone et cortisone (200 mg par jour) qui entraine une disparition rapide des éléments cutanés et une diminution des adénopathies. Par contre le chiffre des hématies baisse pour atteindre 2 500 000 le 15 octobre (pour 6 200 leucocytes dont 83 % de polynucléaires) et l'étude immuno-hématologique faite le 4 octobre est positive :

Test de COOMBS direct positif

Parmi les tests sériques :

- agglutination en sérum albumine positive après action de la trypsine sur iso et auto globules rouges.

Le même traitement est poursuivi jusqu'au 26 octobre ou devant la leucopénie à 1 000 globules blancs la caryolysine est arrêtée (32 mg) ainsi que la phénylbutazone. A cette date le nombre des globules rouges était remonté à 3 750 000 et la guérison de l'anémie va se poursuivre jusqu'à la sortie de la malade le 19 novembre 1954. Le chiffre des globules rouges était alors de 4 200 000 pour 7 400 globules blancs.

Au total il s'agit d'une anémie hémolytique apparue au début du traitement d'une maladie de Hodgkin par deux drogues à propriétés aplasiantes. Leur rôle dans la genèse de cette anémie ne parait pas niable. Néanmoins il faut remarquer que la leucopénie n'a pas été synchrone de l'anémie : au chiffre minima de globules rouges correspondait une leucocytose normale avec polynucléose augmentée, ce qui conduit à penser à l'existence d'une composante hémolytique dans l'étiologie de cette anémie. D'ailleurs l'épreuve immuno-hématologique était positive.

CAS N° 7

Malade 59 ans, forgeron en retraite, atteint depuis 1952 d'une leucose lymphoïde chronique à forme adénosplénomégalique et qui a été traité à plusieurs reprises par radiothérapie et cortisone.

Il est hospitalisé le 19 septembre 1954 pour une poussée évolutive de sa maladie. Il s'agissait alors d'un malade pâle, au teint discrètement subictère, présentant des adénopathies fermes et mobiles atteignant pratiquement toutes les chaines ganglionnaires accessibles ainsi que les ganglions hilaires du poumon droit. La rate très augmentée de volume atteignait l'horizontale passant par l'ombilic et le foie débordait de 2 travers de doigt le rebord costal.

Dans le sang la leucocytose atteignait 87 200 globules blancs dont 98 % de lymphocytes.

L'anémie était à 2 340 000 dont 8 % de réticulocytes.

La résistance globulaire aux solutions hypotoniques se chiffrait entre 4,8 et 3,2 g °/₀₀

En outre un examen immuno-hématologique pratique le 22 septembre 1954 était négatif.

Le traitement institué comportait des transfusions sanguines, puis de la radiothérapie qui fut arrêtée à 5 séances en raison de la leucopénie : l'amélioration avait été notable pour les adénopathies cervicales moins importante pour la splénomégalie.

L'adjonction de cortisone (100 mg/jour) à partir du 31 octobre remonte la formule rouge à 3 200 000,

Le 15 novembre, en même temps qu'apparait une phlébite du membre inférieur droit se manifeste un ictère qui fonce pour devenir jaune franc tandis que les urines deviennent orangées et que l'anémie rechute atteignant 1 440 000 globules rouges le 25 novembre (pour 37 200 globules blancs). Il n'existait ni pigments ni sels biliaires dans les urines non plus que d'urobiline en excès.

La bilirubinémie sanguine directe était à 5 mg °/₀₀, l'indirecte à 15 mg°/₀₀

Par contre la recherche d'agglutinines irrégulières était positive le 22 novembre :

Test de COOMBS direct positif et agglutination des hématies en milieu albumineux avant et après action de la trypsine.

Les tests sériques étaient négatifs.

Malgré la reprise de la radiothérapie, l'augmentation de la fréquence des perfusions et de la dose de cortisone (200 mg/jour) l'anémie se répare difficilement (3 050 000 globules rouges le 16 décembre 1954) et l'état général ne s'améliore que modérément ; un nouvel examen immuno-hématologique sera négatif le 30 décembre 1954.

Dans les premiers jours de janvier 1955 un foyer infectieux pulmonaire entraine rapidement le décès. Nécropsie non faite.

CAS N° 8

Le malade né en 1912 est atteint depuis mars 1958 d'un réticulosarcome qui s'est manifesté par l'apparition successive d'adénopathies sus-claviculaire gauche puis parotidienne gauche et enfin axillaire gauche. C'est cette dernière localisation qui a permis d'établir le diagnostic par biopsie ganglionnaire montrant de larges plages de nécrose incomplètement homogène, entourées d'une nappe d'histiocytes peu modifiés, sans monstruosités. Le traitement a été uniquement radiothérapique.

En octobre 1958 le malade est hospitalisé porteur d'un ictère franc apparu spontanément sans douleurs ni fièvre, associé à une pâleur très nette. Les urines sont foncées, contenant des sels et des pigments biliaires. Les selles ne sont décolorées que de façon transitoire et incomplète. L'examen relève en outre :

- une hépatomégalie ferme régulière atteignant l'ombilic

- une splénomégalie très dure restant à 3 travers de doigt en dehors de l'ombilic mais atteignant son niveau horizontal.

Au total, ictère d'aspect rétentionnel, impression confirmée par le bilan hépatique

- cholestérol $\frac{T}{E} = \frac{2,30\ g}{1,15\ g} = 0,5$

- bilirubine totale : 15 mg/litre

- épreuves de floculation normales

Cependant la numération globulaire relève l'intensité de l'anémie : 1 840 000 globules rouges, et surtout l'augmentation de la réticulocytose sanguine : 7,6 % alors que la résistance globulaire est normale : 4,4 - 2,8 g °/₀₀. Un traitement associant la caryolysine et la Δ -cortisone (100 mg/jour) se montre d'une efficacité spectaculaire : l'ictère disparait, l'hépatosplénomégalie régresse considérablement et l'anémie se répare rapidement : 3 340 000 globules rouges une semaine plus tard.

L'étude immuno-hématologique est négative.

Le traitement par Δ -cortisone sera poursuivi tout au long de l'évolution et l'anémie ne se reproduira pas jusqu'au décès survenu 4 mois plus tard du fait d'une complication non hémolytique.

Au total il s'agissait chez un malade atteint de réticulosarcome d'un ictère d'aspect rétentionnel. L'association d'une anémie intense avec réticulocytose et l'efficacité spectaculaire de la Δ cortisone ont conduit à incriminer une participation hémolytique à l'origine de cet ictère.

L'étude nécrologique a permis de confirmer cette hypothèse.

- La rate présentait une énorme congestion des cordons, d'aspect hémorragique par endroit, respectant les sinus. Sidérose très intense disséminée. Follicules conservés mais de petite taille. Dans la pulpe beau-

coup de cellules à noyau clair qui sont probablement des histiocytes.

Les fragments osseux examinés étaient normaux.

Conclusion : rate d'aspect hémolytique sans infiltration tumorale.

CAS N° 9

La malade née en 1886 est atteinte de leucose lymphoïde chronique à forme splénomégalique depuis 1956. Le diagnostic en a été porté lors d'une hospitalisation en mai 1956 devant l'existence :

- d'une splénomégalie, cliniquement isolée atteignant en bas la crête iliaque et en dedans l'ombilic,

- d'une leucocytose à 48 000 globules blancs dont 84 % de lymphocytes.

Il existait en outre une anémie : 3 280 000 globules rouges mais pas de syndrome hémolytique manifeste. L'examen immuno hémolytique était totalement négatif.

Après traitement par radiothérapie splénique et Δ cortisone (30 mg/jour) la malade est perdue de vue en septembre 1956. A ce moment la rate ne débordait le rebord costal que de 3 travers de doigt, les hématies étaient à 4 300 000, les leucocytes à 3 000.

La seconde hospitalisation se situe en mars 1959. L'examen relevait alors la reprise de la splénomégalie débordant à nouveau les fausses côtes d'un travers de main ainsi que l'existence d'une pâleur et d'un subictère généralisés.

L'anémie était intense à 1 920 000 la leucocytose atteignait 10 600 globules blancs. L'origine hémolytique de cette anémie était assurée par :

- la présence d'urobiline dans les urines alors que sels et pigments biliaires en sont absents

- le taux de la bilirubinémie indirecte à 40 mg/litre alors que la bilirubine directe est nulle.

- le taux du stercobilinogène fécal à 95 mg/24 heures

- la réticulocytose sanguine à 16 %

De plus les tests immuno-hématologiques sont positifs :

- COOMBS direct positif au 1/8

- tests sériques : agglutination des hématies étrangères traitées par la trypsine : positive

Donc anémie hémolytique a auto-anticorps chauds.

De plus existait une leuco et thrombo-agglutinine (anticorps post-transfusionnel) responsable de chocs transfusionnels déjà constatés en 1958.

Le traitement institué par Δ-cortisone (50 mg/jour) associée ensuite à la radiothérapie splénique entraine une amélioration remarquable et la malade quitte le service en mai 1959 avec 3 500 000 globules rouges/ mm^3.

Deux mois plus tard, alors que le traitement de Δ-cortisone est poursuivi à 10 mg/jour le chiffre des globules rouges est de 4 330 000 . La malade n'a plus été revue depuis cette date.

CAS N° 10

Le malade âgé de 73 ans est atteint depuis décembre 1956 d'une leucose lymphoïde chronique dont le diagnostic fut établi, à l'occasion d'un épisode fébrile, par l'existence d'adénopathies axillaires, d'une hépatomégalie et de modifications caractéristiques.

de la formule sanguine :

- anémie à 3 590 000 globules rouges

- leucocytose à 114 000 globules blancs presque entièrement constituée d'éléments lymphoïdes.

et du médullogramme : 80 % de lymphocytes.

L'évolution est suivie régulièrement sous l'influence d'une thérapeutique associant la Δ -cortisone, les transfusions, le CB 1348.

En janvier 1959, 2 mois après l'arrêt de la Δ -cortisone, le malade vient consulter en pleine poussée de déglobulisation : porteur d'un ictère franc avec pâleur intense, hépatomégalie, splénomégalie et disparition des adénopathies.

- L'anémie est alors à 1 910 000 globules rouges dont 19 % de réticulocytes

- la leucytose atteint 43 600 dont 86 % de lymphocytes.

- L'étude immuno-hématologique est positive, tant en ce qui concerne les tests globulaires :

  - COOMBS direct positif à 1/1024

  - Agglutination à 37° en milieu albumineux et en présence d'un enzyme : positive

que les tests sériques :

  - COOMBS indirect positif

  - Agglutination en milieu albumineux positive.

Donc anémie hémolytique à auto-anticorps chauds symptomatique d'une leucose lymphoïde chronique.

Le traitement par transfusions et Δ -cortisone (40 mg/jour au début) entraine une amélioration remarquable (4 050 000 globules rouges/mm^3 à la fin janvier) qui se maintient jusqu'en juin 1959, date à laquelle se produit une poussée évolutive : réapparition des adénopathies, accompagnée d'une poussée hémolytique : réapparition de l'ictère de la splénomégalie et de l'anémie : 2 820 000 globules rouges/mm^3.

Cette poussée évolutive est à nouveau enrayée par la reprise du C.B.1348 et l'augmentation de la -cortisone à 30 mg, le maxima de l'amélioration ayant lieu en sptembre :

- absence d'adénosplénomégalie
- formule sanguine satisfaisante : 3 970 000 globules rouges
  16 2 00 globules blancs

Mais la diminution des doses de -cortisone se marque par une reprise de l'hémolyse : l'anémie est autour de 2 000 000 globules rouges/mm^3 en novembre 1959.

La reprise de Δ-cortisone à 20 mg/jour entraine à nouveau la régression de l'hémolyse et en janvier 1960, le chiffre des hématies atteint 3 300 000.

Au total : il faut souligner dans cette observation l'action remarquable de la Δ -cortisone sur l'hémolyse : celle-ci ne se produit que lorsque la dose est inférieure à un certain palier (20 mg) et disparait dès que la Δ -cortisone est reprise à dose suffisamment élevée.

CAS N° 11

Le malade âgé de 55 ans est hospitalisé en septembre 1959 pour poly-adénopathies fébriles apparues depuis 1 mois.

C'est un malade fatigué porteur d'adénopathies atteignant pratiquement toutes les aires ganglionnaires accessibles. Les conjonctives sont pâles et subictériques, la rate est largement percutable, le foie déborde de 2 travers de doigt le rebord costal.

La ponction de ces adénopathies montre qu'il s'agit de tumeur maligne du type histiocytome embryonnaire. En outre déformation plasmocytiforme avec basophilie considérable du cytoplasme de certains éléments.

Ce réticulosarcome se complique d'une anémie intense (1 500 000 hématies/mm^3 pour 16 200 globules blancs) dont l'origine hémolytique ne laisse pas place au doute.

En effet :

- la bilirubinémie indirecte est à 34 mg‰ alors que la bilirubinémie directe est nulle

- les sels et les pigments biliaires ne sont pas retrouvés dans les urines de même que d'ailleurs l'urobiline et

- si la réticulocytose sanguine est normale (0,5 %) ainsi que la résistance globulaire,

- l'étude immuno-hématologique montre la présence d'anticorps : tests de COOMBS direct positif à 1/12 800. Parmi les tests sériques seule l'agglutination à 37° en milieu albumineux des hématies traitées par un enzyme est positive

- Donc anémie hémolytique à auto-anticorps chauds symptomatique de l'histiosarcome.

En regard de ce syndrome hémolytique, la moelle sternale est normale encore qu'existe une érythroblastopénie à 2 % et l'étude des protides plasmatiques montre des modifications profondes :

- albumines : 34 %
- globulines : γ 52 %
  β 7 %
  α_2 4 %
  α_1 3 %

Soit au total 85 g °/oo avec rapport $\frac{SA}{SG}$ = 0,5 en raison de l'élévation énorme des γ-globulines.

Une étude immuno-électrophorétique en a été faite : elle ne révèle pas d'anomalies immuno-chimiques.

Le traitement institué comportait :

- des transfusions quotidiennes

- de la caryolysine intraveineuse

- de la Δ-cortisone (40 mg/jour) bientôt remplacée par du Décadron à 10 mg/jour.

Le traitement n'a entrainé aucune amélioration et le malade a quitté le service une quinzaine de jours plus tard, alors que l'état général était très médiocre et que l'anémie persistait à 2 720 000 hématies/mm^3.

Au total : réticulo-sarcome immédiatement compliqué d'un syndrome hémolytique sur lequel le traitement n'a pratiquement pas eu d'influence.

CAS N° 12

Malade de 39 ans, atteint depuis 1954 d'une maladie de Hodgkin dont le diagnostic a été assuré par ponction ganglionnaire. La maladie a revêtu une forme ganglio-splénique avec poussées fébriles et a été traitée de façon très intermittente par radiothérapie caryolysine et cortancyl.

Le 1er décembre 1959, 3 mois après une cure radiothérapique, au décours d'un épisode infectieux banal, le malade est hospitalisé pour une poussée de déglobulisation brutale avec signes d'altération importante de l'état général.

La pâleur est intense associée à un ictère généralisé cutanéo-muqueux, d'ailleurs d'intensité très modérée. Les urines ont une teinte ambrée, les selles sont normalement colorées, on ne retrouve que de très petites adénopathies cervicales, axillaires et inguinales, le foie déborde d'un travers de doigt le rebord costal et la palpation accroche le pôle inférieur de la rate.

Dans le sang l'anémie est intense atteignant 1 100 000 globules rouges pour 7 200 leucocytes dont 84 % de polynucléaires.

La réticulocytose sanguine atteint 0,5 %

Le taux de la bilirubine totale est de 14 mg, dont 10 mg de bilirubine indirecte.

Les urines contiennent de l'urobiline en abondance mais pas de sels ni de pigments biliaires.

La preuve de la nature hémolytique de cette anémie est apportée par l'examen immuno-hématologique du 2 décembre 1959 : test de COOMBS direct positif à 1/640. Tous les autres test sont négatifs.

Un traitement comportant des transfusions quotidiennes et 50 mg par jour de Δ-cortisone parait d'abord entrainer une amélioration :

· Le chiffre des globules rouges remonte à 2 000 000 tandis que le test de COOMBS est négatif le 10 décembre.

Une étude de la moelle osseuse montre une érythroblastopénie à 13 %, tandis que le bilan protidique est très perturbé :

Protides 64 g°/oo

- albumine : 27 %
- globulines : 73 %

rapport $\frac{SA}{SG} = 0,37$

Augmentation globale de toutes les fractions globuliniques

Il est d'ailleurs à noter que ces perturbations des protides sanguins existaient déjà une année auparavant et qu'elles vont persister au cours de l'évolution.

Celle-ci qui semblait d'abord se faire vers la guérison reste par la suite stationnaire et subit même une aggravation : en effet à la fin du mois de décembre l'état général reste très altéré, une fièvre inexpliquée se manifeste, la splénomégalie qui a augmenté déborde maintenant les fausses-côtes de 3 travers de doigt et l'anémie persiste à 2 000 000 globules rouges. En outre le test de COOMBS est à nouveau positif le 17 décembre.

On décide alors de reprendre la caryolysine (à la dose de 3 mg tous les 2 jours) dont l'effet se manifeste immédiatement : une semaine après le début du traitement le chiffre des hématies est à 3 000 000 et le test de COOMBS est redevenu négatif le 8 janvier 1960.

Le malade quitte le service le 16 janvier alors que la splénomégalie, la fièvre et les adénopathies ont disparu, tandis que le chiffre des globules rouges est à 4 270 000.

Le malade a été hospitalisé une seconde fois, en mars 1960 pour une nouvelle déglobulisation malgré la poursuite de la Δ-cortisone à raison de 30 mg par jour.

Le tableau clinique était identique avec une reprise de la splénomégalie et des adénopathies, une réapparition du subictère conjonctival.

L'anémie atteignait 1 700 000 dont 0,5 % de réticulocytes, le taux de la bilirubine indirecte était de 13 mg°/oo mais le test de COOMBS restait négatif.

Après reprise de la caryolysine on observe à nouveau une disparition des signes cliniques mais à la fin du mois de mars l'anémie persistait à 3 500 000 globules rouges.

En conclusion

Maladie de Hodgkin compliquée après 5 ans d'évolution d'un épisode hémolytique. D'abord résistant à la Δ-cortisone, celui-ci a cédé à un traitement par caryolysine. L'anémie est réapparue 2 mois plus tard et bien que les tests immuno-hématologiques soient restés négatifs cette fois, on ne peut exclure la récidive de l'hémolyse d'autant que le même traitement a entrainé une amélioration semblable encore que moins nette.

CAS N° 13

Malade âgée de 20 ans en octobre 1956 quand elle est hospitalisée pour syndrome anémique. Le début de cette anémie a été particulièrement trompeur et aigu, puisqu'il en a imposé pour une rupture de grossesse extra-utérine jusqu'à faire pratiquer une laparotomie exploratrice.

- lors de son hospitalisation on relevait l'existence d'un subictère conjonctival marqué, d'une pâleur généralisée, d'une hépatomégalie et d'une hypertrophie splénique dépassant de 2 travers de doigt le rebord costal.

- l'anémie était intense : 1 400 000 globules rouges dont 8,6 % de réticulocytes et 2 200 leucocytes.

L'origine hémolytique de cette anémie est suspectée devant :

- la présence d'urobiline dans les urines alors que sels et pigments biliaires en sont absents.

- le taux de la bilirubine indirecte à 36 mg °/₀₀ alors que celui de la bilirubine directe est nul

- l'augmentation du fer sérique à 182 γ
- l'existence d'une érythroblastose médullaire très importante (355 éléments rouges pour 100 blancs)

Et surtout l'examen immuno-hématologique est probant : auto-anticorps décelés par un test de COOMBS direct positif et un test de COOMBS indirect actif seulement sur l'antigène e du système Rh. Il s'agit d'un auto-anticorps spécifique (la malade était du groupe oRh- = cc dd ee)

Le traitement fait de transfusions et de Δ -cortisone (60 puis 30 mg) n'entraine pas d'amélioration nette : un mois plus tard l'anémie persistait à 2 080 000 globules rouges

L'apparition d'un abcès périsplénique obligea alors à pratiquer une splénectomie et malgré de graves complications post-opératoires la splénectomie guérit définitivement cette anémie hémolytique qui paraissait alors cryptogénétique.

Un an plus tard en décembre 1957, l'anémie ne s'était pas reproduite et l'étude immuno-hématologique était totalement négative.

C'est seulement en janvier 1959 que le diagnostic a pu être rectifié : la ponction d''une adénopathie superficielle apparue 3 mois plus tôt a permis de mettre en évidence des cellules de Sternberg au milieu d'une image de granulome.

L'examen de la pièce opératoire de splénectomie montrait un infarctus du pôle supérieur de la rate avec perforation.

A distance de cet infarctus l'aspect histologique de la rate était complexe

- follicules peu nombreux sans centre clair
- pulpe rouge non uniforme
  - . très congestive par endroits dans ses cordons, les sinus restant libres
  - . en d'autres zones pas de congestion mais abondance de pigments ocres avec sclérose des cordons.

Assez nombreux éléments inflammatoires, ilots d'érythroblastes disséminés dans toute la pièce.

Au niveau de la perforation la paroi de la poche est formée de cellules histiocytaires en pleine prolifération : très grandes cellules claires et spumeuses ressemblant beaucoup à des cellules sébacées. En certains points elles présentent de véritables monstruosités nucléaires et des mitoses. Elles ont été attribuées à une réaction inflammatoire chronique.

CAS N° 14

La malade, née en 1880 est atteinte de leucose lymphoïde chronique depuis 1954 : le diagnostic ayant été porté devant l'existence d'adénopathies généralisées et de modifications caractéristiques de la formule sanguine : leucocytose à 172 000 globules blancs dont 94 % de lymphocytes.

Elle est hospitalisée en mars 1955 pour une poussée de déglobulisation récente et intense. L'examen relevait alors :

- la pâleur intense avec ictère généralisé
- les adénopathies disséminées à toutes les aires ganglionnaires
- l'hépatosplénomégalie

L'anémie atteignait 1 280 000 hématies ; la leucocytose 128 000 globules blancs dont 79 % de lymphocytes.

L'origine hémolytique de cette anémie tirait sa preuve de :

- la réticulocytose sanguine à 6, 77 %
- la diminution de la résistance globulaire comprise entre 5, 2 et 3, 2 g °/∞
- l'absence de sels et pigments biliaires dans les urines avec présence d'urobiline
- la bilirubinémie indirecte à 5 mg/litre
- les tests immuno-hématologiques positifs bien que dissociés

- Tests globulaires
  - COOMBS direct négatif
  - auto-agglutination
- Auto-agglutination en sérum-albumine positive
  - trypsine ou papaïne positive

- Tests sériques négatifs

Au total auto-anticorps frustes

On entreprend alors un traitement par transfusions et Hydrocortisone (70 mg/jour) sous l'influence duquel on assiste à une amélioration très nette, maxima à la fin mars.

- disparition de l'ictère

- globules rouges à 3 810 000

- tests immuno-hématologiques totalement négatifs

Cette amélioration persiste un mois environ mais quelques jours après le début d'un traitement par radiothérapie splénique on assiste à une reprise de la déglobulisation, l'anémie atteignant 1 720 000 globules rouges.

L'ictère réapparait avec bilirubinémie indirecte à 21 mg °/₀₀ et l'épreuve immuno-hématologique redevient positive : présence d'un anticorps aspécifique décelé par l'agglutination des hématies trypsinisées (réaction directe et indirecte) et par l'auto-agglutination en sérum-albumine (réaction directe).

Malgré l'augmentation des doses de cortisone l'hémolyse persiste, bien que 4 épreuves immuno-hématologiques pratiquées par la suite aient été négatives. L'état général décline et la malade décède en juillet 1955.

L'examen anatomique a montré,

Au niveau de la rate :

- encombrement par des zones hémorragiques avec début de nécrose

- aspect hétérogène :

  . follicules conservés mais agrandis
  . congestion pulpaire par endroits, aspect d'oedème en d'autres
  . sidérose modérée
  . nombreux ilots de production lymphoïde

Au niveau du foie une dilatation des sinus

  . avec sidérose des cellules hépatiques

. et infiltrats lymphocytaires péri-portaux considérables.

Les ganglions étaient entièrement envahis par des lymphocytes.

CAS N° 15

Malade né en 1885, hospitalisé en janvien 1952 pour altération de l'état général depuis 1 mois.

L'examen relevait l'existence d'une pâleur intense, d'adénopathies dures et de petit volume, disséminées à toutes les aires ganglionnaires, d'une rate largement percutable. L'anémie atteignait 1 490 000 globules rouges, la leucocytose 312 000 globules blancs dont 98 % de cellules lymphoïdes et le diagnostic de leucose lymphoïde chronique était encore confirmé par l'envahissement médullaire - (86 % de lymphocytes et aucun élément rouge pour 200 blancs)

Certains stigmates hémolytiques faisaient défaut :

- résistance globulaire normale, comprise entre 5 et 3 g/litre
- bilirubinémie indirecte à 8 mg °/$_{oo}$

mais la réticulocytose sanguine atteignant 10% et la preuve de l'anémie hémolytique fut apportée par l'examen immuno-hématologique

Test de COOMBS direct positif

Agglutination des hématies trypsinisées positive au 1/200 affirmant l'existence des agglutinines irrégulières du type auto-anticorps.

Le traitement hormonal est alors entrepris (A.C.T.H. : 50 mg/jour pendant 3 semaines) et entraine une amélioration remarquable : le chiffre des hématies remontant à 3 600 000/mm^3, et le taux des anticorps diminuant peu à peu (COOMBS direct douteux en mai 1952).

L'arrêt du traitement hormonal sera suivi d'une reprise de l'hémolyse jusqu'à 2 000 000 globules rouges. Cette nouvelle poussée hémolytique sera de nouveau jugulée par la cortisone.

Par la suite le malade sera perdu de vue.

CAS N° 16

Malade de 67 ans chez lequel ont été découverts simultanément en 1951, une tuberculose pulmonaire du sommet droit (image cavitaire, bacilloscopie positive) et une leucose lymphoïde chronique : le diagnostic de la leucose étant affirmé par l'existence d'adénopathies cervico-axillaires, d'une splénomégalie dépassant de 2 travers de doigt l'horizontale passant par l'ombilic et d'une leucocytose à 376 000 pour 98 % de lymphocytes.

Sous l'influence d'un traitement fait de P.A.S., streptomycine et transfusions sanguines, l'état général s'améliore, les lésions radiologiques régressent mais si l'adénosplénomégalie diminue légèrement, les modifications hématologiques persistent.

On entreprend alors en mars 1952 un traitement radiothérapique mais après la 5ème séance apparaissent brutalement une fièvre élevée avec pâleur intense et subictère conjonctival.

La numération globulaire confirme l'anémie à 2 600 000 globules rouges alors que la leucocytose est normale : 8 000 globules blancs. Bien que la radiothérapie ait été arrêtée et que de nouvelles transfusions sanguines aient été entreprises : le malade reste asthénique, l'anémie progresse atteignant 900 000 globules rouges et la fièvre persiste. Contrastant avec ces signes de gravité l'état pulmonaire s'est amélioré, la splénomégalie a considérablement régressé et il n'y a pratiquement plus d'adénopathies.

Néanmoins survient un épisode abdominal aigu fébrile inexpliqué et le malade décède le 24 mars 1952.

Deux jours auparavant un examen immuno-hématologique s'était montré positif. Test de COOMBS direct fortement positif, agglutination des hématies trypsinisées positive au 1/50.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur MARCHAL

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1 - AZAR, HILL, OSSERMAN -
Malignant lymphoma and lymphatic leukemia associated with myeloma type serum proteins.
Am. J. Med. 23 . 239 . 1957 .

2 - BERLIN R.
Red cell. survival studies in normal and leukemic subjects
Acta Med Scandinavia 139 Supp . 252 - 1951

3 - BERNARD J. ET MATHE
Rate anticorps et syndromes Immuno hématologiques
Congrès français de médecine XXX Session Alger 1955

4 - BOORMAN KE, DODD BE ET LOUTIT J
Haemolytie Icterus (achalurie jaundice) congenital and acquired.
Lancet 1 : 812. 1946

4bis- BOUSSER J. ET JALLUT H.
Quelques aspects cliniques particuliers de la leucose lymphoïde chronique
Le Bulletin médical 18 - p. 371 - 1954

4ter- BOUSSER J. ET PEAN G.
Les Syndromes hémolytiques au cours des Hemopathies malignes. Etude des Tests d'agglutination erythrocytaire
La Semaine des hôpitaux de Paris 1959 - 44 - p. 2578 -

5 - BUFFA F. RAPPAPORT H.
Chronic lympholytic leukemia associated with Dysproteinemia and acquired Hemolytic Anemia
American journal of Medicine 22 (3) - 1957

6 - CHRISTENSEN ET DACIE
Serum proteins in acquired Haemolytic Anaemia - Auto Antibody type -
British Journal of Haematology 3 - 153 - 1957

6bis - CHRISTENSEN - DACIE - CROUCHER
Electrophoretic studies on sera containing High Titer of cold Haemagglutinins = identification of the antibody as the cause of an Abnormal γ 1 peak
Brit. jour. Haem - 3 - 262 - 1957

7 - CROSBY W. ET RAPPAPORT H.
Raticulocytopenia in Auto Immune hémolytic Anemia
Blood 11 - 929 - 1956

8 - CROSBY W. AND RAPPAPORT H.
Auto Immune Hemolytic Anemia. A. Survey of 57 cases
Blood XII 1 - 42 - 1957

9 - CROWLEY LV. AND BOURONCLE
Studies on the specificety of Antibodies in auto immune Hemolytic Anemia
Blood XI. 8 - 1956

10 - DACIE
Acquired Haemolytic Anaemia with special references to Antiglobulin (Coombs) reaction
Blood VIII - 9 - 813 - 1953

11 - DACIE
Auto Immune Haemolytic Anaemia
An J. Med 18 - 5 - 810 - 1955

12 - DACIE
Auto Immune Haemolytic Anaemia
British Medical Bulletin 1959 - 15 n° 1

13 - DAMESHEK W. AND SCHWARTZ SO.
Acute hemolytic Anemia (acquired hemolytic icterus, acute type)
Medicine 19 - 231 . 1940 -

14 - DAMESHEK
Hemolytic Anemia Direct and Indirect indications, pathogenic méchanisms and classification
Am. J. Med. - 18 - p. 315 - 1955

15 - DAMESHEK W. AND KOMNINOS ZD.
The present status of Treatment of Auto immune hemolytic Anemia with ACTH and cortisone
Blood IX 7 - 648 - 1956

16 - DAUSSET J. ET COLOMBANI J.
The Serology and the Prognosis of 128 cases of Autoimmune Hemolytic Anemia
Blood XIV n° 12 - 1280

17 - DAVIDSON
Anemie hémolytique macrocytique
Quarterly jour. Med. 1932 (1) p. 543

18 - FELDMANN S. ET YARVIS
Phénomènes hémolytiques et mononucléose infectieuse dans un cas de leucémie lymphatique
New York State Journal Med. 1944 - (44) - p. 1693 -

19 - FIRKIN B. ET BLACKBURN
Identification of a cold Agglutinin as a β globulin
The Australian journal of Exp. Biol. and Med. Science Adelaïde 1956
34 - n° 6

20 - FREYMANN BURRELL - MARLER
Rôle de l'hémolyse dans l'anémie secondaire à la leucémie lymphoïde chronique et à certains lymphomes malins
New England Journal of Medecine - Boston 259 - 1958

21 - FUDENBERG H.H. ET KUNKEL HG.
J. exp. Med. 106, 689, 1957

22 - GIANNOPOULOS AND BERGSAGEL
The mecanism of the anemia associated with Hodgkin's Disease
Blood XIV 7 - 856 - 1959

23 - HEMING - LETMAN
Auto Inemmie hemolytic anaemia
Danish Medical Bulletin 4 (5) - 1957

24 - HOLLER G. ET PASCHKIS K.
Zur Klinik der splenomegalen lymphogranulomatose - Wien
Arch. inn - Med. 14 : 149. 162. 1927

25 - HUGHES JONES AND L. SZUR
Determination of the Sites of Red cell destruction using C51- labelled cells -
British journal of haematology 1957 III 3 - 320 -

26 - KAJ BJORN JENSEN
Anaemia in Hodgkins disease and chronic lymphatic leukaemia
Danish Medical Bulletin 4 (5) Aout 57

27 - P. KISSEL G. DEBRY. J. SCHMITT
Anémie hémolytique acquise
symptomatique d'une leucémie lymphoïde a forme splénique pure
Revue Med. de Nancy 82 - 4 - 410 - 1957

28 - KYLE RA. KIELY JM. STICKNEY JM.
Anemie hémolytique acquise dans la leucémie lymphocytique chronique et dans les lymphoses
Archives of Internal Medicine Chicago 104 - 1 - 61 - 1959

29 - LEBOURGES
L'Anémie dans les leucémies lymphoïdes
Thèse 1956

30 - LONDON IM. WEST R. SHEZIN D. RITTENBERG
On the origin of bile pigment in normal man
J. Biol. Chem. 1950 - 184 - 351

31 - MARCHAL (G) DANY ET GRUPPER
Ictère et anémie hémolytique avec myélémie rouge et leucémie lymphoïde à forme splénomégalique
Le sang 1934 - 8 p. 847

32 - MARCHAL G.
L'Anémie de la maladie de Hodgkin
Revue d'Hématologie 1947 - 2 - 479

33 - MARCHAL ET DUHAMEL
L'anémie hémolytique dans les leucémies
Le sang 1950 - 21 - p. 254

34 - ONAT A. AND COOPER T.
Relations of Bone marrow findings to serum protein changes in lympho-sarcoma, chronic lymphocytic leukemia and hodgkin's disease.
Blood XV - 1 - 114 - 1960

34 bis - PARAF A. DAUSSET .J.
Les ictères hémolytiques au cours des affections malignes
SEM. Hop. Paris - 1952 - 8 - p. 289

35 - PAPPENHEIM A .
Bemerkungen über leukanämie im Anschluss an vorstehende Mitteilung von Hans Hirschfeld
Folia Haemat - 3 - 339 - 343 - 1906

35 bis - PASCHKIS K.
Uber atypische hämolytische Anämien
Ztschr - Klin - Med - 105 : 301 - 317, 1927

36 - RAPPAPORT H. AND JOHNSON F.B
Intracellular Protein ressembling Russell Bodies in malignant lymphoma associated with acquired hemolytic Anemia
Blood - X - 2 - 132 - 1955

37 - RAPPAPORT H. CROSBY W.H.
Auto Immune Hemolytic Anemia
Am. J. Path 33 : 429 - 458 Mai Juin 57

38 - REVOL L. LEJEUNE E. BRIGARD Dh. JOUVENCEAUX A. PERRIN N.
Contribution à l'étude systématique des textes globulaires et sériques dans les syndromes hémolytiques.
Le Sang 1958 - n° V - p. 416.

39 - ROSENTHAL MC. PISCIOTTA AV. KOMNINOS Z.D. GOLDENBERG H. DAMESHEK W.
The auto - Immune hemolytic Anemia of malignant lymphocytic disease
Blood X - 3 - 197 - 1955

40 - STATS D. ROSENTHAL N. WASSERMAN LR.
Hemolytic Anemia associated with malignant diseases
Am J. Clin Path. 17 : 585 - 613 Aug 1947

41 - STOHLMAN F.
The hémolytic effect of ionizing and its relationship to the hemorrhagic phase of radiation injury
Blood XII - 57 -

42 - WIDAL, ABRAMI ET BRULE
Les ictères d'origine hémolytique
Archives des maladies du coeur I - 193. 231. 1908

43 - WASSERMAN LR, STATS D, SCHWARTZ L, FUDENBERG H,
Symptomatic and Hemopathic Hemolytic Anemia
American journal of Medicine 18 : 961. 989 Juin 55 -